

ANNALES

DE

L'INSTITUT PASTEUR

**A PROPOS DE LA « CHIMIOTHÉRAPIE D'EHRlich »
ET DE CERTAINS PRINCIPES GÉNÉRAUX
QUI DOIVENT ÊTRE APPLIQUÉS AU TRAITEMENT
DE TOUTES LES MALADIES INFECTIEUSES**

par Sir ALMROTH E. WRIGHT.

Ehrlich, auteur de la méthode thérapeutique qui fait l'objet de ce travail, la désigna sous le nom de *chimiothérapie*. Cette appellation est malheureuse, car elle va à l'encontre de tous les principes d'une saine nomenclature en attribuant à une espèce ce qui appartient à un genre (le terme de chimiothérapie s'applique à toute forme de traitement chimique). Une telle faute de nomenclature ne peut être réparée qu'en complétant comme il suit les définitions d'Ehrlich :

1^o Chimiothérapie au sens d'Ehrlich signifie : action chimique offensive exercée contre un élément biologique parasite pour l'organisme. En d'autres termes : *chimiothérapie spécifique antiparasitaire* ;

2^o De plus, la chimiothérapie, comme la comprend Ehrlich,

implique une action chimique, qui, tout en s'exerçant sur les éléments parasites, laisse l'organisme indemne (en d'autres termes, c'est une chimiothérapie spécifique antiparasitaire *monotropique*);

3° Enfin, la chimiothérapie, d'après Ehrlich, est le traitement par des produits chimiques préparés artificiellement, et distincts des produits élaborés dans l'organisme, en réponse à une infection ou à une vaccination, ce qui permet de la traduire ainsi : *pharmacothérapie spécifique antiparasitaire monotropique*.

Nous emploierons par la suite le terme de *pharmacothérapie* là où Ehrlich aurait parlé de *chimiothérapie*.

Passons maintenant de la définition de la méthode aux idées sur lesquelles elle repose. Le principe fondamental de la pharmacothérapie est exprimé dans l'aphorisme d'Ehrlich : que toute substance qui exerce une action chimique sur une cellule, un tissu, ou un organisme parasite, le fait grâce à son pouvoir de se greffer, i. e. de se fixer par affinité chimique sur l'élément en œuvre. C'est la doctrine contenue dans la formule d'Ehrlich : *corpora non agunt nisi fixata*. Les idées secondaires qui se sont ensuite groupées autour de cet axiome fondamental furent proposées par leur auteur par l'intermédiaire de termes techniques. En choisissant des termes techniques comme véhicule de ses idées, Ehrlich agissait, comme nous le verrons, sous une heureuse inspiration. Notons, à ce sujet, qu'on a dit des mots en général (et cela s'applique tout particulièrement aux termes techniques) qu'ils sont des « agents d'instruction universelle ». Bien plus, les mots en général et les « termes de métier » plus que les autres fournissent une *memoria technica* faisant retenir telles choses qui, sans eux, seraient oubliées. L'apophtegme latin l'exprime bien : *Nomina si nescis, perit et cognitio rerum*. A la lumière de ce qui précède, on voit qu'il convient de commencer par l'étude du vocabulaire par lequel Ehrlich a exprimé ses conceptions en pharmacothérapie. En exposant cette terminologie, il sera commode de placer en face l'un de l'autre les termes antonymes et d'écrire en italique les mots qui manquent de précision ou sont susceptibles de donner lieu à des interprétations erronées.

Terminologie d'Ehrlich.

RÉCEPTEUR

Mono-tropique.

Organo- (ou *histo-*) *tropique* (par exemple : neuro-hémato-leucocyto-et erythrocyto-tropique).

Dosis tolerata.

Therapia magna sterilisans.

HAPTOPHORE (HAPTEN)

Poly-tropique.

Parasito-tropique (par exemple : bacterio-staphylo-pneumo ou trypano-tropique).

Dosis efficax.

Therapia sterilisans fractionata.

Cribrum therapeuticum (1).

Nous allons maintenant, quoique cela implique une répétition d'éléments familiers, passer en revue ce résumé de termes techniques.

Le mot *récepteur*, tel que l'emploie Ehrlich, désigne le groupe atomique des tissus ou de l'organisme parasite sur lequel se fixe l'agent chimique. L'expression *haptophore*, qui est l'antonyme de récepteur, désigne le groupe atomique par lequel l'agent chimique se greffe. Le suffixe *tropique*, appliqué à un agent chimique, indique que la substance étudiée se combine avec (en grec : *se tourne vers*) la cellule, le tissu, ou le parasite désigné par la racine à laquelle le suffixe est articulé. La classification en *parasito* et *organo* (ou mieux *histo*)-*tropique* prête à confusion puisqu'elle peut faire croire que ces affinités chimiques s'excluent mutuellement et qu'un agent chimique qui est *parasitotropique* ne peut en même temps être *organotropique*. Cette erreur est cependant corrigée par l'introduction, dans le vocabulaire d'Ehrlich, des expressions *mono* et *polytropique* (ce sont des mots dont j'ai fait cadeau à mon ami Ehrlich) qui signifient qu'un agent peut se combiner soit exclusivement avec une espèce de cellules, de tissus ou de parasites, soit avec un certain nombre de cellules, de tissus ou de parasites d'espèces différentes, ou une combinaison de ceux-ci. Mais ce qu'il nous importe de savoir d'un médicament *polytropique* (et pratiquement tous les médicaments sont *polytropiques*) c'est s'il se combine électivement avec l'élément parasitaire et, faute de mieux, avec les tissus et les cellules de l'hôte : ou

(1) Il y a en latin deux mots : *cribum* et *cribellum*. Ehrlich a toujours employé *cribrum*.

vice versa, électivement avec les cellules et les tissus de l'organisme, et seulement faute de mieux avec le parasite. Cela peut s'exprimer en disant que nous voulons savoir d'un médicament s'il est *protérotropique* pour le parasite et *hystérotropique* pour les cellules et les tissus de l'organisme, ou s'il est *protérotropique* pour l'hôte et *hystérotropique* pour le parasite.

En suivant notre tableau, nous arrivons aux termes *dosis tolerata* et *dosis efficax*. Leur sens exact a une grande importance, car la doctrine d'Ehrlich nous enseigne que la valeur d'un agent thérapeutique dépend de ce que la *dosis tolerata* (1) est nettement supérieure à la *dosis efficax*. Et cette doctrine est vide de sens, si, dans le rapport $\frac{\textit{dosis tolerata}}{\textit{dosis efficax}}$, les termes qui servent de numérateur et de dénominateur sont équivoques et, *de facto*, c'est le cas.

Pour ce qui regarde le terme *dosis tolerata*, il est évident que cette expression doit compter comme équivoque, car la réflexion nous enseigne qu'une *dosis tolerata* peut signifier, d'une part, une dose *cliniquement tolérée* et, d'autre part, une dose *tolérée par les leucocytes*.

Ehrlich, en employant ce terme, avait évidemment en vue la dose *tolérée* par l'organisme pris en entier i. e. la quantité qui peut être administrée à l'homme ou à l'animal sain, sans l'empoisonner gravement ou le tuer. Mais, ainsi définie, une dose, disons cliniquement tolérée, est souvent une dose qui affaiblit ou annihile la défense bactéricide de l'organisme en exerçant une action toxique sur les leucocytes. Une dose telle est évidemment improprement désignée *dosis tolerata*. Il serait plus correct de l'appeler, soit *dosis inermans* (i. e. dose désarmante) ou *dosis destituens* (dose qui laisse l'organisme destitué de défense leucocytaire). L'importance pratique de la distinction entre la dose (généralement plus forte) de substance chimique cliniquement tolérée et celle (généralement plus faible) qui peut être tolérée par les leucocytes est incontestable. Il tombe sous le sens que l'administration à un organisme animal en proie à une infection, ou exposé à en contracter une (je fais allusion ici aux inoculations prophylactiques), d'une dose

(1) J'ai voulu dire n'a de valeur qu'à la condition que la *dosis tolerata* soit nettement supérieure.

de substance chimique qui paralyse la défense leucocytaire, ne peut qu'être nuisible.

Considérons maintenant le terme *dosis efficax* : il est également équivoque ; il peut signifier tout d'abord, soit une *dosis omnimo sterilisans* (dose capable de stériliser tout l'organisme), soit (et c'est là la signification ordinaire), une *dosis sanguini sterilisans* (dose capable de stériliser le sang). Ce terme de *dosis efficax* peut encore signifier une *dosis uno ictu efficax* ou une *dosis saepius repetenda*, ou enfin la dose globale du médicament nécessaire à l'obtention d'un résultat satisfaisant par doses répétées.

Ceci nous amène à considérer la stratégie thérapeutique d'Ehrlich. Il abandonna définitivement son premier dessein : la *therapia magna sterilisans* (i. e. le projet de stériliser tout l'organisme par une dose *uno ictu*, i. e. de le stériliser une fois pour toutes par une seule dose) dans le traitement de la syphilis par le salvarsan, quand l'expérience de cette affection lui eut démontré que la plus forte quantité d'arsenicaux qui pouvait être administrée sans danger en une fois ne suffisait pas à éteindre l'infection syphilitique.

Quant à la *therapia sterilisans fractionata*, l'attribut *fractionata* suggère à tort que ce procédé agit de la même façon que la stérilisation fractionnée employée dans les laboratoires de bactériologie pour la stérilisation des milieux de culture qui ne supportent pas de hautes températures.

Cette stérilisation fractionnée repose sur le principe que les spores microbiennes, qui n'ont pas été tuées par une première exposition à une température modérée, se développent lorsqu'elles y sont transformées en des formes susceptibles d'être tuées par une nouvelle exposition à cette même température. A la vérité, on ne peut admettre une telle action sur le spirochète de la syphilis, ou sur d'autres germes vivant en parasites dans l'organisme ; non seulement ces microorganismes ne sont pas transformés par le traitement en formes plus vulnérables, mais au contraire, ainsi que l'ont montré les travaux d'Ehrlich lui-même et ceux de Morgenroth, ils tendent à devenir plus résistants vis-à-vis du médicament employé.

En énonçant cette résistance accrue comme loi générale, Ehrlich ôte de la *therapia sterilisans fractionata* tout l'appui

scientifique que sa nomenclature lui avait illégitimement fourni.

On est d'après cela forcé de se demander si cette méthode thérapeutique est défendable par ailleurs. Nous reviendrons dans la suite sur cette question.

Enfin, nous dirons quelques mots du procédé qui consiste à employer deux agents pharmacochimiques, un premier agent d'attaque qui vise la destruction du gros des microbes qui se sont logés dans le corps, et un second agent chargé de détruire les éléments qui ont survécu à cette première atteinte. Cet artifice fut dénommé par Ehrlich *cribrum therapeuticum*, car c'était, tel qu'il l'envisageait, un artifice grâce auquel le médecin introduit dans le sang, tout d'abord une barrière ou un crible chimique destiné à arrêter la masse de microbes infectants, et ensuite un second crible chimique autrement orienté chargé de retenir tous les microorganismes qui auraient réussi à traverser le premier filtre. Si nous nous représentons ce procédé d'attaque, nous voyons qu'il ne peut atteindre que les germes contenus dans le sang circulant, ou dans son voisinage immédiat, et qu'il laissera tout à fait indemnes ceux qui ont déjà pénétré dans l'intimité des tissus. Nous avons maintenant terminé notre étude critique de la terminologie d'Ehrlich. De cette analyse, nous retiendrons que la doctrine énoncée dans ces termes est imparfaite et, en certains points, erronée.

Notre première tâche sera donc de chercher à mieux comprendre le problème qui se pose au pharmacothérapeute.

Nous sommes ici en présence (et il en va de même de l'immunothérapie) non pas d'un seul, mais de deux problèmes : l'un est purement chimique, l'autre est problème de transport.

Considérons d'abord le problème chimique.

La recherche d'un agent pharmacochimique bactéricide capable d'agir à l'intérieur de l'organisme est beaucoup plus ardue que celle d'un antiseptique ordinaire. Lorsqu'on charge un chimiste de préparer un antiseptique banal, tout ce qu'on lui demande est de trouver une substance capable de détruire des microbes exposés à nu aux attaques chimiques. Lorsque, d'autre part, on lui demande de composer un agent pharmacochimique bactéricide, susceptible d'être intra-actif, on exige de lui une substance capable de détruire une espèce microbienne

non seulement quand elle est à nu, mais aussi lorsqu'elle est enrobée dans les liquides albumineux et les sécrétions, et cela sans léser les éléments physiologiques nécessaires à la vie ou à la défense de l'organisme. Ce n'est pas tout : il faut encore que cette substance agisse rapidement, afin d'exercer son action avant d'être éliminée ou inactivée.

L'importance de cette condition ressort du fait qu'on a constaté à propos de l'optochine agissant sur le pneumocoque à la dose maxima, supportable par le corps sain, et du néosalvarsan agissant sur le streptocoque dans les mêmes conditions, que ces médicaments ne commencent à tuer les microbes qu'après un délai de plusieurs heures (1). Or, il faut par-dessus ceci tenir compte de la disparition rapide des substances pharmacothérapiques dans l'organisme. Nous savons que le rein et le foie sont sans cesse employés à purger le sang des éléments étrangers et, en outre, à moins d'avoir été complètement débarrassés de leur affinité pour les substances albuminoïdes, les médicaments bactéricides introduits dans l'organisme se perdent par le fait qu'ils se fixent sur les substances albuminoïdes du sang et des tissus.

Ayant réalisé la difficulté initiale que rencontre le chimiste à produire des substances pharmacochimiques bactéricides actives (et nous ne pouvons évidemment compter sur la nature pour nous les fournir tout faits) envisageons maintenant le problème suivant qui se présente au médecin lorsqu'il s'agit de faire agir ces substances, non seulement sur des microbes circulant dans le sang (ce qui est relativement simple), mais aussi (et là est la difficulté) sur des germes dispersés dans l'organisme.

C'est d'ailleurs une grave lacune du travail d'Ehrlich sur la pharmacothérapie de n'avoir pas saisi pourquoi sa *therapia magna sterilisans* tentée contre la syphilis avait échoué. Ainsi que nous l'avons vu plus haut il l'attribue au fait que ses préparations arsenicales ont conservé, malgré ses efforts, une toxicité considérable. Son rapport thérapeutique aujourd'hui universellement répandu : $\frac{\text{dosis tolerata}}{\text{dosis efficax}}$ n'explique cependant

(1) Il s'agit dans ce cas de l'optochine employé dans le sérum, après un délai de trois heures (Moore et Chesney, *Archives of Internal Medicine*, 21, 1917, p. 659) et du néosalvarsan employé à une dilution de 1 à 5.000 dans le sang après un délai de trois à quatre heures (Colebrook, publication sous presse).

pas cet échec, et ne nous apprend pas davantage pourquoi un médicament, qui est efficace vis-à-vis d'une partie de la flore microbienne, est inopérant vis-à-vis de l'autre partie de cette même flore.

La vérité est que certains des germes infectants circulent dans le sang ou reposent dans des régions directement accessibles à celui-ci, tandis que d'autres se trouvent dans des régions physiologiquement si reculées qu'il y a lieu de penser qu'aucune trace d'arsenic ne puisse jamais y pénétrer, même en administrant 1.000 doses mortelles. Nous éluciderons ce fait en considérant le plan de cloisonnage chimique de l'organisme.

Celui-ci se compose de compartiments étanches ou à peu près. Entre le sang et la lymphe s'interpose l'endothélium capillaire qui empêche toute interpénétration de ces liquides et permet seulement l'interfusion par dialyse et filtration partielle.

La lymphe est encore séparée de ce que nous pouvons appeler les *liquides de sécrétion* par des membranes sécrétoires. Nous pouvons apprécier la barrière que ces membranes opposent entre la liqueur mère (la lymphe) et les produits de sécrétion, lorsque nous comparons la lymphe et : *a*) le liquide céphalo-rachidien ; *b*) le liquide synovial des articulations, bourses et tendons ; *c*) l'humeur aqueuse et la vitrée ; *d*) le mucus qui recouvre la surface des muqueuses et *e*) les sécrétions proprement dites telles que les larmes, la salive, le lait, la bile et l'urine.

De ce qui précède il découle que les humeurs de l'économie peuvent, du point de vue de leur accès aux interventions thérapeutiques, être rangées en trois catégories :

Tout d'abord le sang, directement accessible aux substances chimiques, puis la lymphe, qui normalement (les plaies ne devant pas être considérées ici) ne peut être atteinte qu'indirectement par l'intermédiaire du sang ; enfin, les liquides de sécrétion qui, eux, ne peuvent être atteints qu'à distance par l'intermédiaire de la lymphe.

Avant de passer à la question de la mise en œuvre, non seulement dans le sang, mais dans tout l'organisme, des agents bactériotropiques (le problème vise les substances immuno-chimiques aussi bien que pharmacochimiques) il nous faut envisager ce qui se produit lorsque les microbes atteignent le

sang, la lymphe ou les sécrétions. Et, à propos de chacun de ces milieux, nous aurons à étudier les trois questions suivantes :

1° Les germes sont-ils tués dans le milieu par première intention?

2° Comment les germes qui ont survécu à cette première attaque consolident-ils leur position dans tel ou tel milieu qui a été fatal à la plupart d'entre eux?

3° Comment les germes qui se sont ainsi soustraits à la destruction sont-ils ensuite combattus?

Envisageons ce qui se passe lorsque les microbes pénètrent dans le courant sanguin. Ici, sauf lorsqu'il s'agit de germes particulièrement virulents, tous ou la plupart sont tués par première intention : les microbes « séro-vulnérables » sont détruits par le torrent bactéricide auquel ils sont soumis, tandis que les microbes « sérophytiques » (ceux qui trouvent dans le liquide sanguin un milieu de culture favorable) sont, dès qu'ils échouent sur les parois des capillaires, phagocytés et détruits par les leucocytes et les cellules hépatiques (1).

Les germes qui survivent à cette première attaque consolident leur position en rendant le sang « ecphylactique » et cela en absorbant les agglutinines, les opsonines et bactéricidines du sang et en sécrétant des toxines qui tiennent les leucocytes en respect ou les tuent lorsqu'ils tentent de s'approcher, les désintégrant de telle façon qu'ils mettent en liberté un ferment tryptique. Ce ferment transforme localement le liquide sanguin, où normalement ne cultivent que des microbes « sérophytiques », en un milieu capable de cultiver aussi bien les microbes « non sérophytiques ».

Lorsque la circulation a été envahie par un grand nombre de germes vivants, ou lorsqu'une dose massive de vaccin a été injectée, la masse du sang peut voir baisser son « pouvoir bactériotropique » ; en d'autres termes il peut se produire une *phase négative*. Plus souvent, cependant, le potentiel bactéricide ne sera diminué que dans le voisinage immédiat des microbes survivants. Ceux-ci seront par suite logés dans des « nids non bactériotropiques » ou « ecphylactiques ».

La formation de ces « nids ecphylactiques » sera favorisée,

(1) MANWARING and COE. *Journal of Immunology*, 1, 1916, p. 401; OPIE. *Revue Generale, Journal of American Med. Ass.*, 14 novembre 1925.

comme on le voit, par tout arrêt local de la circulation; car lorsque l'afflux du sang est ralenti autour d'un de ces nids microbiens, l'enveloppe protectrice de sang inactivé au point de vue bactériotropique, est maintenue *in situ* au lieu d'être constamment entraînée dans le courant sanguin.

L'arrêt de la circulation par thrombose contribue directement, si les microbes circulent dans le sang, à la formation de nids non bactériotropiques. Les germes qui sont véhiculés par le sang peuvent alors, soit être incorporés dans le thrombus, soit être retenus dans le cul-de-sac d'un caillot, soit être emprisonnés par le blocage d'un vaisseau à ses deux extrémités.

Mais la thrombose est loin d'être la seule cause de stase circulatoire. D'autres faits physiologiques peuvent amener un résultat analogue. Nous savons depuis les travaux de Krogh (1) que les anses capillaires peuvent se contracter jusqu'à la fermeture, se dilatant ensuite pour rouvrir la circulation. Si nous réfléchissons à ce qui se passe quand les capillaires se contractent sur un sang infecté, il est clair que les microbes en circulation peuvent être déposés sur les parois ou être emprisonnés dans des filaments de sang contenus dans les capillaires. Ce fait peut favoriser la formation des « foyers ecphylactiques ». A ce sujet on peut émettre l'hypothèse d'une pareille origine des taches rosées de la fièvre typhoïde et autres éruptions cutanées bactériennes. Et il faut se rappeler à ce propos que les mesures comparatives *a)* des agglutinines du sérum provenant du mélange de sang et de lymphe obtenu en piquant les taches rosées et *b)* des agglutinines du sang recueilli par piqûre du doigt des typhiques, démontrent que la lymphe de l'éruption n'a qu'un pouvoir agglutinant infime par rapport à celui du sang circulant (Wright et Lamb) [2].

Et il en va vraisemblablement de même du pouvoir bactéricide de cette lymphe. De plus, en ce qui concerne l'origine des éruptions bactériennes de la fièvre typhoïde et d'autres septicémies, on peut penser que les microbes échoués dans les capillaires du derme y trouvent des conditions de développement plus favorables que ceux qui arrivent dans les capillaires des muscles et des glandes, puisqu'ils sont moins exposés à être

(1) KROGH. *Harvey Lectures*, Series XVIII, 1922-1923.

(2) *Lancet*, 13 décembre 1899.

mobilisés par une brusque dilatation des capillaires. Car, en supposant que des microbes puissent aborder dans ces régions, l'hyperémie qui accompagne l'activité musculaire et glandulaire les lancerait sans grand délai à la merci du courant circulatoire.

En outre du mécanisme de vaso-constriction capillaire, il existe dans l'organisme d'autres facteurs de stase sanguine. Barcroft (1) a récemment montré que la rate règle le volume du sang circulant en s'en surchargeant lorsque ce volume excède les besoins et en le restituant quand une augmentation de la masse circulatoire est nécessaire.

Il n'est pas besoin d'être clairvoyant pour comprendre que, lorsque le sang est infecté, la stase dans les diverticules spléniques permettra aux microbes de s'entourer d'une « enveloppe ecphylactique ». C'est là sans doute la raison de la présence constante du germe infectant dans la rate dans la fièvre typhoïde, la fièvre de Malte, la fièvre récurrente, le charbon et dans bien d'autres septicémies et de sa grande abondance, souvent sous forme de véritables colonies, alors que le sang circulant est stérile.

Rappelons, en ce qui concerne les trois premières septicémies (2), auxquelles ces données se rapportent, que le pouvoir agglutinant ou bien spirillicide du sang de la rate a été trouvé dans tous les cas sensiblement inférieur à celui du sang du cœur.

Envisageons maintenant la façon dont les microbes qui ont pu se ménager les « nids ecphylactiques » sont ensuite combattus. Ici les facteurs mécaniques (sous forme de modifications survenues dans la circulation) et les facteurs chimiques et biologiques (sous forme d'augmentation du pouvoir bactéricide des leucocytes et du liquide sanguin) peuvent l'un et l'autre jouer un rôle.

Considérons d'abord les facteurs chimiques et biologiques : les leucocytes qui ont acquis, sous l'influence de l'infection, un pouvoir phagocytaire plus élevé, et le sang qui, sous la même impulsion, a vu augmenter son pouvoir bactériotrope et

(1) *Lancet*, 1, 1926, p. 544.

(2) G. COU-MONT. *Soc. de Biol.*, 20 février et 28 mars 1897; WRIGHT et LAMB. *Loc. cit.*; LAMB. *Scientific Memoirs of the Army in India Part*, 12, 1901.

antitryptique, pourront progressivement entrer en action contre les germes abrités dans les « nids ecphylactiques ».

Considérons ensuite le facteur mécanique : quand les vaisseaux sanguins qui étaient contractés se dilatent, le sang circulant, doué d'un potentiel bactéricide élevé, pénétrera dans des colonies bactériennes développées dans les « nids ecphylactiques ».

De même, quand la rate se contracte, le sang qui était stagnant dans ses diverticules sera renvoyé vers le courant circulatoire, et les amas de bactéries qui ont cultivé dans ce sang stagnant seront ainsi soumis à l'action du liquide et des leucocytes du sang circulant.

Il peut être intéressant, en ce qui concerne la septicémie streptococcique, de penser que l'absence d'éruption bactérienne cutanée et de colonies de streptocoques dans la rate, dans cette infection, peut avoir un rapport avec les frissons caractéristiques de la maladie. Le frisson est essentiellement une modification circulatoire se produisant en deux phases. Dans le premier stade, ou stade de froid, les capillaires de la peau sont contractés, la surcharge de sang se répandant dans la circulation interne par expansion de la rate. Dans le deuxième stade, ou stade de chaud, les vaisseaux cutanés se dilatent, et les microbes qui auraient pu se déposer sur leurs parois sont, de nouveau, lancés dans la circulation. En même temps la rate se contracte pour fournir l'augmentation de masse du sang nécessaire, et tous les microbes qui auraient pu se trouver un abri temporaire dans les diverticules spléniques sont répandus dans le sang avant d'avoir eu le temps de coloniser.

Passons, maintenant, des faits qui suivent la pénétration des microbes dans le sang circulant à ceux qui résultent de leur pénétration dans la lymphe contenue dans les tissus. En ce qui concerne ce milieu il faut noter :

1° Que normalement on n'y trouve pas dans les tissus de leucocytes capables de les protéger contre une incursion microbienne;

2° Et que la lymphe contenue dans les tissus semble, s'il est permis de généraliser les données acquises, avoir un pouvoir bactériotropique et surtout antitryptique plus faible que celui du sang.

Les microbes pénétrant dans les tissus n'y rencontreront donc pas la résistance immédiate à laquelle se heurtent les microbes pénétrant dans le sang; mais si nous poussons un peu plus avant et si nous considérons qu'un renfort de leucocytes et de sérosité peut être rapidement fourni par le sang, nous pourrions (et en fait nous quittons ici le domaine de précision théorique pour entrer dans la réalité) accorder à la lymphe qui imbibe les tissus la faculté de détruire les germes par première intention. Mais (et ceci est de toute importance pour expliquer les conditions dans lesquelles les microbes cultivent dans les tissus) la destruction effective des microbes dans les tissus imprégnés de lymphe ne s'opère que lorsqu'il y a un apport d'éléments phylactiques du sang vers les tissus, et lorsque en outre un certain rapport est conservé entre les deux éléments : afflux leucocytaire et effusion séreuse.

1° Quand l'immigration leucocytaire vers le foyer d'infection est inhibée par les toxines bactériennes et qu'une sérosité contenant peu ou pas de leucocytes est transportée vers le siège de l'infection, un foyer ecphylactique tout fait est offert aux microbes envahissants (retenons qu'il s'agit de sérophytes). Tout d'abord le liquide transsudé leur fournit un milieu nutritif favorable. De plus, l'activité phagocytaire des leucocytes contenus dans l'épanchement est annulée puisque les leucocytes ne peuvent prendre les microbes à la nage. Enfin, dans le cas envisagé, les leucocytes ne peuvent, en raison de leur petit nombre, communiquer aux humeurs environnantes un pouvoir bactéricide appréciable. C'est ce qui se passe dans les œdèmes sous-cutanés ou dans les épanchements limpides des cavités séreuses.

2° La formation de « nids ecphylactiques » dans les tissus infectés est sans doute favorisée aussi lorsque l'émigration leucocytaire l'emporte beaucoup sur la transsudation et que les leucocytes émigrés se collectent pour former des foyers compacts de suppuration. Dans les foyers (tels que les abcès et les eschares des plaies suppurées) les leucocytes, sous l'influence des toxines bactériennes ou des actions nocives externes, ou de la réunion des deux facteurs, perdent d'abord leur pouvoir phagocytaire, puis succombent et se désintègrent. A ce moment la trypsine libérée réduit le pouvoir antitryptique

des humeurs environnantes et, attendu qu'un nombre considérable de leucocytes se détruit dans une quantité relativement faible de sérosité, celle-ci sera convertie en un véritable liquide tryptique. Dans celui-ci le développement des germes est favorisé. Ceux-ci, et non seulement les « sérophytiques », mais aussi les « non sérophytiques », se trouvent dans un milieu où ils peuvent pulluler sans contrainte.

Passons maintenant de l'étude de la genèse des « foyers ecphylactiques » dans les tissus, à la recherche des moyens dont dispose l'organisme pour combattre les germes qui se développent dans ces nids; il faut ici, comme nous l'avons fait plus haut pour le sang périphérique, envisager des facteurs mécaniques d'une part, chimiques et immunologiques d'autre part. Lorsqu'un épanchement excessif a transformé le foyer de l'infection en un « nid ecphylactique » la situation peut (en dehors d'une intervention chirurgicale) être sauvée par résorption spontanée de l'excès de liquide, ou par un nouvel afflux leucocytaire.

Parallèlement, lorsqu'une diminution des leucocytes et un abaissement de la réaction antitryptique du transsudat a transformé le siège de l'infection en un « foyer ecphylactique », une issue favorable peut survenir grâce à l'augmentation de l'épanchement séreux, puisque celui-ci neutraliserait la désintégration leucocytaire en même temps qu'il limiterait le développement des germes « sérophytiques » et arrêterait celui des « sérosaprophytiques » s'ils étaient en jeu.

Enfin il faut ajouter que si les leucocytes de renfort émigrés vers le siège de l'infection possèdent, grâce à une réaction de défense de l'organisme, une augmentation de leur pouvoir phagocytaire, et parallèlement, si la sérosité épanchée dans le foyer a un pouvoir bactéricide, cette amélioration de la qualité des renforts amènera, dans tous les cas, une plus grande destruction microbienne.

Ayant maintenant considéré comment les infections bactériennes sont combattues dans le sang, dans la lymphe et dans les tissus imprégnés de lymphe, notre prochaine tâche sera d'étudier le recours qui existe contre les microbes qui envahissent un liquide de sécrétion ou un tissu imprégné ou irrigué par ce liquide. Dans cette recherche, une distinction

s'impose entre trois catégories de liquides sécrétoires : la première catégorie comprend ceux qui ont pour fonction d'irriguer des surfaces internes ou externes exposées aux infections extérieures. Les sécrétions qui entrent dans cette catégorie (les larmes, la salive, le mucus) ont le pouvoir de détruire toutes sortes de microbes, des non pathogènes et des pathogènes. Notons en passant que le pouvoir bactéricide et bactériolytique dont il s'agit ici est une fonction d'un élément bactéricide [nommé « lysozyme », Fleming] (1), distinct des éléments bactéricides du sang. La deuxième catégorie de sécrétions comprend le liquide synovial des articulations, des ligaments tendineux et des bourses séreuses, l'humeur aqueuse et l'humeur vitrée, le liquide céphalo-rachidien. La troisième et dernière catégorie comprend les sécrétions proprement dites telles que le lait, la bile, l'urine. Ces deux dernières classes ont un pouvoir bactéricide insignifiant ou nul.

Arrivons maintenant à ce qui se passe lorsque les microbes ont envahi un liquide sécrétoire, un tissu baigné par ce liquide, une surface irriguée par lui, ou une cavité qui en est remplie : dans ce cas, les éléments bactéricides circulant dans le sang peuvent être transportés au lieu de l'infection : on peut concevoir d'abord que les épithéliums sécrétoires pourraient extraire les médicaments contenus dans la lymphe et les excréter au niveau de l'infection. Nous savons que l'urotropine passe de cette façon du sang dans le liquide céphalo rachidien et l'urine, que la sulfonephénolphtaléine passe ainsi dans la bile, les iodures dans la salive et divers médicaments dans les matières fécales. Mais ce sont là des faits exceptionnels, et les obstacles au passage d'un agent pharmacochimique bactériotropique, ou d'un anticorps, à travers une membrane sécrétoire intacte, et de son apparition dans les larmes par exemple ou l'humeur vitrée, ou le liquide synovial, ou une sécrétion autre que le lait, sont au delà de toute expression.

Quant aux autres mécanismes de transport, on conçoit que les médicaments et les anticorps pourraient, dans le cas d'une inflammation qui fasse tomber l'épithélium sécrétoire, être apportés directement par la lymphe au siège de l'infection. En

(1) *Proceedings Roy. Soc. B.*, 1922.

outre, il est possible que les médicaments et les anticorps pourraient, sous l'influence d'une pression négative, être aspirés vers un liquide de sécrétion. En ce qui concerne les leucocytes, on conçoit que ceux-ci puissent émigrer vers un liquide sécrétoire même à travers une membrane intacte (et *a fortiori* à travers une membrane lésée).

Mais nous insistons surtout sur ceci :

Les médicaments et anticorps puisés du sang et qui sont apportés dans la lymphe agiront toujours dans de moins bonnes conditions lorsqu'ils sont largement dilués dans ou entraînés par les sécrétions. Les leucocytes aussi seront inopérants dans les mêmes conditions. On le voit dans les infections gonococciques de la conjonctive, de la muqueuse génitale et des articulations.

Tout ce qui précède nous a démontré que l'efficacité d'un traitement antibactérien par des substances bactériotropiques pharmacochimiques dépend, non seulement de leur composition chimique — affinité destructrice pour les microbes, et combinaison exclusive et rapide avec ceux-ci —, mais aussi du transport de ces substances du sang vers la lymphe et de la lymphe vers les sécrétions. Il semble que les échecs de la pharmacothérapie (et il en va de même de l'immunothérapie) soient plus souvent imputables à un défaut de transport qu'à un défaut de constitution chimique de l'agent thérapeutique employé.

La conclusion à laquelle nous aboutissons concorde bien avec l'observation clinique, qui nous enseigne que le traitement antibactérien est d'ordinaire plus efficace au début d'une infection (c'est-à-dire lorsque les microbes sont encore libres et vulnérables dans la lymphe et dans le sang circulant), que dans une phase plus tardive lorsqu'ils se sont cantonnés dans les foyers ecphylactiques. Dans le domaine de la pharmacothérapie nous en avons l'illustration dans le fait que le salvarsan administré précocement dans la syphilis jugule l'infection dans bien des cas, tandis qu'administré plus tardivement il n'y parvient pas. Un autre exemple frappant de ce principe thérapeutique est fourni par le fait que le bismuth, administré à des animaux inoculés de spirochète ictérohémorragique peu de temps après l'inoculation, peut éteindre l'infection, tandis

qu'il n'y réussit pas au bout de quelques jours (1). C'est exactement l'inverse de ce qui se passe avec la sanocrysine. Les expériences de mon élève R. M. Fry (2) ont montré que cet agent, qui avait la réputation d'entrer en combinaison chimique avec le bacille tuberculeux, n'empêche nullement le développement de colonies de ce bacille dans le sang, *in vitro*, même employé à des concentrations beaucoup plus fortes qu'il n'est possible d'introduire dans l'organisme. De plus les expériences de Madsen et Morch (3) ont montré : 1° que la sanocrysine, administrée avec ou immédiatement après une injection de bacilles tuberculeux, n'empêche en aucune façon la marche de l'infection; et 2° que le médicament, administré plus tardivement, et employé à des doses strictement ajustées, sauve un certain nombre d'animaux. Le premier fait est en accord absolu avec les résultats obtenus par Fry. Le second est sans doute explicable par le fait que la sanocrysine provoque, comme la tuberculine, une inflammation des nids ecphylactiques; cette effraction est suivie, chez l'homme et les animaux tuberculeux et susceptibles, d'une septicémie tuberculeuse (4), tandis que chez l'homme et les animaux dont le sang a été peut-être suffisamment renforcé par auto-immunisation elle s'accompagne vraisemblablement d'une destruction des bacilles tuberculeux introduits dans la circulation.

Les principes généraux qui doivent informer tout traitement antibactérien étant maintenant exposés, nous envisagerons par quels moyens les éléments bactéricides, médicaments ou anticorps circulant dans le sang, peuvent être mis en contact avec les microbes cantonnés dans les nids ecphylactiques.

Commençons cette étude par la terminologie qu'il nous faudra pour l'exposition de nos idées.

Il nous faut d'abord un terme général qui embrasse tous les procédés mettant en œuvre l'action des agents destructeurs sur les microbes qui, normalement, y échapperaient.

Le terme « Kataphylaxie » y suppléera peut-être. Nous dis-

(1) SAZERAC, NAKMURA et KTCHEVITZ. *Comptes rendus Acad. des Sciences*, 184, 1927, p. 411.

(2) FRY. *Brit. Journ. of Exper. Pathology*, 7, 1926, p. 174.

(3) MADSEN et MORCH. *Institut sérothérapique danois*, 16, 1926.

(4) WRIGHT, Culture du bacille tuberculeux dans le sang. *Lancet*, 2 février 1924.

tinguerons ensuite les procédés « kataphylactiques » en a) « *procédés leucocytagogiques* » qui amènent les leucocytes et b) « *procédés séragogiques* » qui mettent en œuvre le sérum. Enfin, si nous considérons la mise en œuvre de l'élément pharmacochimique en des régions éloignées du courant sanguin, nous pouvons nous servir d'un terme déjà employé « Kataphorèse ».

Précisons les moyens de mettre les substances pharmaco ou immuno-chimiques en contact avec les germes qui ont des nids ecphylactiques dans le système vasculaire. Pour réussir à se faire de tels asiles il est, comme nous l'avons vu, nécessaire que le courant sanguin soit arrêté par suite de la thrombose; ou que les capillaires du derme soient entrés en vaso-constriction; ou que le sang soit retenu dans les diverticules de la rate.

Dans le premier cas on peut administrer de l'acide citrique (1) en vue de diminuer la coagulabilité du sang et d'empêcher l'adjonction, au caillot primitif, d'une série de caillots secondaires (2). Lorsque, grâce à une telle intervention, ce but est atteint, la lumière du vaisseau sera rendue perméable par la rétraction normale de la fibrine et le balayage des globules rouges qui constituent ce que nous pouvons appeler la « farce » du caillot. Il est évident que lorsque ce feutrage aura disparu, les éléments bactéricides dissous : substances pharmacothérapiques ou anticorps, et aussi leucocytes actifs (en supposant que ceux-ci existent dans le sang) entreront en action sur les microbes qui étaient abrités dans le caillot ou en amont de celui-ci. Dans le cas où les colonies microbiennes sont logées dans les capillaires cutanés, ceux-ci peuvent être relâchés ou par l'application de la chaleur ou d'autres influences vaso-dilatatrices. Cette dilatation aura pour résultat de laisser pénétrer les anticorps qui sont en circulation dans le sang, tandis que la masse des microbes sera balayée et détruite dans le sang à condition que celui-ci soit doué d'un pouvoir bactéricide. Appelons ce traitement « Koréthrique » (de *Korethros* : balai) ou simplement dénichant. Les nids ecphylactiques de la rate

(1) WRIGHT, Methods of Increasing and Diminishing the coagulability of the Blood. *Brit. med. Journal*, 14 juillet 1894.

(2) WRIGHT and KNAPP, Causation and treatment of thrombosis in typhoid fever. *Lancet*, 2, 1902, p. 1531; WRIGHT and COLEBROOK. *Technique of the teat nad capillary tube* (Constable London), chap. VII, appendix I. pp. 133 et s.

comme ceux des capillaires relèvent du traitement « Koré-thrique » mais là, au lieu de la dilatation, c'est la contraction de la rate qu'il faut provoquer.

Nous pouvons nous appuyer sur le fait, mis en relief par Barcroft, que les modifications vasculaires qui commandent une augmentation de la masse du sang (telles que la vaso-dilatation cutanée et la dilatation qui accompagne la contraction musculaire) provoquent une contraction réflexe de la rate; ou encore, nous servant d'autres données physiologiques démontrées par Barcroft (1), nous pouvons provoquer une contraction splénique réflexe en diminuant la capacité respiratoire du sang par l'administration d'oxyde de carbone, ou mieux (car celui-ci est inoffensif), de gaz carbonique. Enfin, nous pouvons employer l'adrénaline et certaines autres substances pharmacochimiques étudiées par Binet, Cardot et Fournier (2), et réaliser ainsi une contraction directe de la rate au lieu d'une contraction réflexe.

Il est intéressant de noter en passant que l'adrénaline a été employée avec succès dans certains cas de paludisme latent pour provoquer une contraction de la rate et, dans un but diagnostique, lui faire ainsi évacuer dans le sang périphérique des croissants ou d'autres hématozoaires du paludisme qui s'étaient, comme l'exprime la formule courante, « retirés de la circulation périphérique dans la rate ».

En réalité, il ne s'agit pas d'organismes qui « se sont retirés dans la rate », mais d'organismes qui, étant disséminés dans toute l'économie, ont élaboré, comme le bacille typhique dans la dothiéntérie et le spirochète dans la fièvre récurrente, des « nids ecphylactiques » au niveau de la rate, à la faveur de la stase sanguine.

On a, de plus, signalé des accès de paludisme très graves provoqués par l'administration d'adrénaline. Cela nous prouve que c'est un procédé désastreux de chasser les microbes de leur repaire et de les lancer dans la circulation à moins d'avoir auparavant acquis la certitude que le sang possède un pouvoir bactéricide, ou bien d'avoir prêts à la main des anticorps ou des substances pharmacothérapiques et de les lancer dans la

(1) *Loc. cit.*

(2) *Comptes rendus Soc. de Biologie*, n° 8, 1927, p. 541.

circulation en vue de détruire les microbes immédiatement après leur dissémination.

Des exemples notoires du danger de répandre des germes dans un sang incapable de les détruire ont été fournis par le traitement de Koch de la tuberculose pulmonaire par la tuberculine. Et l'administration de la sanocrysine offre les mêmes dangers.

Passons maintenant à l'étude des procédés « kataphylactiques » susceptibles d'être appliqués aux « foyers ecphylactiques » situés dans les tissus normalement baignés de lymphe. Séparons ceux-ci en procédés à la fois « leucocytagogiques et séragogiques », et « séragogiques » purs.

PROCÉDÉS	ACTION PHYSIOLOGIQUE
1° Production d'hyperémie active et d'irritation inflammatoire;	Leucocytagogique et séragogique.
2° Production de congestion passive par bandes de Bier;	Séragogique pur.
3° Production d'œdème <i>ex vacuo</i> par déplétion et évacuation du foyer d'infection locale;	Leucocytagogique et séragogique.
4° Abaissement de la coagulabilité sanguine;	Séragogique pur.
5° Production du phénomène d'inflammation d'Arthus;	Séragogique et leucocytagogique.
6° Emploi d'agents albumino-tracteurs (intertraction).	Séragogique pur.

Le principe des trois premiers procédés et leurs applications étant universellement répandus, il est inutile d'en parler ici, si ce n'est pour rappeler le brillant travail de Speranski qui montre, pour le traitement de la rage et du tétanos (et ceci pourrait s'appliquer à toutes les infections cérébrales), que les éléments antimicrobiens et antitoxiques contenus dans le sérum peuvent au moyen d'une pression négative (produite par l'évacuation complète sous anesthésie du liquide céphalo-rachidien) être aspirés hors des espaces subduraux dans la substance du système nerveux central.

En ce qui concerne les principes des trois derniers procédés kataphylactiques, il y a intérêt à les élucider rapidement.

ABAISSEMENT DE LA COAGULABILITÉ SANGUINE. — Nous avons

montré, dans une série d'articles (1) publiés il y a de nombreuses années, que l'urticaire, les engelures, l'albuminurie orthostatique et l'anasarque pouvaient être réunis sous le titre général d'« hémorragie séreuse » et qu'une telle « hémorragie séreuse » ou, pour lui donner son nom usuel, « l'effusion séreuse » répondait à un abaissement de la coagulabilité sanguine et était aggravée par l'ingestion d'acide citrique et des substances qui abaissent la coagulabilité sanguine, tandis qu'elle était corrigée par le chlorure de calcium et les substances qui relèvent la coagulabilité.

Ce procédé s'applique également au traitement de l'infection des tissus et particulièrement au traitement pharmacothérapique. Car un médicament a plus de chances d'agir dans l'intimité des tissus, si le sang, au moment de son introduction, est capable de fournir une effusion séreuse maxima. Il est intéressant à ce sujet de se reporter au paradoxe cité plus haut, d'après lequel l'infection syphilitique serait, pratiquement, souvent jugulée par l'application du principe, théoriquement faux, qu'Ehrlich a dénommé « *therapia sterilisans fractionata* ». Nous éclaircirons ce problème en admettant que chaque prise d'un médicament absorbé à doses répétées ira se fixer dans une région anatomique nouvelle, à mesure que les différents tissus de l'économie deviendront, par suite de nos activités physiologiques changeantes, tour à tour le siège d'une effusion séreuse exagérée. Et le hasard peut faire qu'après absorption d'un grand nombre de doses le médicament soit porté de cette façon dans tous les foyers infectieux qui sont accessibles, ce qui doit donner un résultat clinique appréciable. Mais, en outre de ce facteur : chance, il est un facteur physiologique qui joue sûrement de façon à rendre de plus en plus efficaces les doses successives de salvarsan. Le salvarsan, administré à doses répétées, abaisse notablement la coagulabilité sanguine. Il est

(1) WRIGHT, On the treatment of the haemorrhages and urticarias which are associated with deficient blood coagulability. *Lancet*, 13 janvier 1896; *Idem*, On two cases of urticaria treated by the administration of calcium chloride. *Brit. Journal of Dermatology*, 8, n° 89, 1896; *Idem*, On the association of Serous Haemorrhages with conditions of defective blood-coagulability. *Lancet*, 19 septembre 1896; *Idem*, On the pathology and treatment of chilblains. *Lancet*, 30 janvier 1897; WRIGHT et ROSS, On Physiological albuminaria. (Sur le traitement de l'albuminurie qui est associée avec un abaissement de la coagulabilité sanguine.)

concevable que cet abaissement ne peut que provoquer un afflux plus abondant de lymphes chargées d'arsenic dans les tissus.

Si c'est là (et ce peut bien être) ce qui rend la « *therapia sterilisans fractionata* », théoriquement erronée, pratiquement efficace, il faut se demander s'il ne serait pas plus rationnel de commencer le traitement de la syphilis en donnant de l'acide citrique en quantité suffisante pour abaisser la coagulabilité sanguine (au moins 2 grammes trois fois par jour) et augmenter ainsi l'effusion séreuse dans tout l'organisme. On pourrait alors obtenir, avec la première dose de salvarsan, ce que, par la méthode ordinaire, on n'obtient qu'après une longue série.

PRODUCTION DU PHÉNOMÈNE D'INFLAMMATION D'ARTHUS.

Arthus a montré [et Opie (1) a considérablement étendu nos connaissances à ce sujet], que lorsque des doses successives d'un sérum étranger sont injectées par voie hypodermique ou intradermique, la troisième ou quatrième injection est suivie d'un œdème local, la cinquième ou sixième d'un œdème plus prononcé et que les injections suivantes s'accompagnent, non seulement d'une transsudation séreuse, mais aussi d'une diapédèse leucocytaire et souvent de nécrose locale. On a démontré que l'apparition de ces phénomènes est en relation avec une élaboration de précipitines dans le sang de l'animal en expérience et que la réaction inflammatoire qui suit l'injection du sérum étranger est vraisemblablement due à sa précipitation au point d'inoculation. Un phénomène d'Arthus analogue à celui-ci peut être obtenu en injectant dans le sang de l'animal, qui doit recevoir l'inoculation locale de sérum étranger, l'antisérum correspondant. Le même phénomène peut encore être provoqué — et c'est là un procédé qui mériterait d'être appliqué au traitement de l'infection locale — en injectant le sérum étranger mélangé à l'antisérum précipitant.

Notons (car le fait peut avoir une signification thérapeutique) que dans toutes les variétés de phénomènes d'Arthus le liquide épanché varie dans un sens qui peut le rendre plus efficace qu'un liquide épanché banal. Tandis que l'épanchement séreux

(1) *Comptes rendus Soc. de Biol.*, 1903, p. 817, 1478; *Journ. of Immunology*, vol. IX; *Journal of the Exp. med.*, 1924; *Tubercle*, oct. 1925.

produit par une inflammation banale est favorable à la culture des sérophytes, l'épanchement séreux produit par une inflammation arthusienne est (grâce on peut penser aux bactéricidines libérées par les leucocytes) fortement bactéricide.

On voit que cette méthode pourrait, dans l'avenir, trouver des applications thérapeutiques. Un mélange de sérum et d'anti-sérum, ou peut-être même un sérum précipitant antihumain seul, est un agent susceptible d'être injecté dans des épanchements, sécrétions et néoplasmes infectés.

EMPLOI DES AGENTS QUI ATTIRENT LES SUBSTANCES ALBUMINOÏDES (AGENTS ALBUMINOTRACTEURS).

Heidenhain a démontré il y a longtemps que des solutions de sel, de sucre, de chlorure de sodium et d'autres sels, introduites dans le sang, agissaient comme de puissants « lymphagogues ». Nous avons dans une série de travaux [commençant en 1900] (1) démontré que lorsque ces mêmes solutions étaient introduites dans les plaies ou les sinus elles agissaient comme de puissants « lymphagogues » locaux provoquant un afflux du sérum dans ces foyers d'infection et purgeant la plaie de tous les germes sauf les « sérophytiques ». Enfin nous avons récemment (2) montré que, lorsqu'on mélange *in vitro* du sérum et des solutions salines hypertoniques, les deux liquides se pénètrent rapidement à la manière de tentacules. Nous avons donné le nom « d'intertraction » à la force qui opère pour attirer les liquides l'un vers l'autre et les mélanger.

Cette pénétration mutuelle des liquides peut être rendue visible en versant du sérum artificiellement coloré sur une solution de chlorure de sodium à 5 p. 100 dans une cellule à parois planes et en superposant pour le but de comparaison une couche d'eau sur le sérum, ou en versant du sérum incolore sur une solution saline hypertonique colorée. Dès que ce dispositif est obtenu « l'intertraction » verticale montante ou

(1) Des résumés de ces travaux par l'auteur se trouvent dans le *Lancet*, March 29, 1919; dans le *Medical History of the War*, Chapter II, et dans *The Technique of the Teat and Capillary Tube*, 2^e Edition (Constable London), Chapter XII, Appendix n° 1.

(2) *Proc. Roy. Soc.*, B vol, 92, 1921; A vol, 112, 1926; A vol, 4, 1927.

descendante représentée dans les figures 1 et 2 commence à se manifester et il en résulte une interpénétration rapide et complète des liquides. Sur les bords où l'eau surnage le sérum les liquides ne se mélangent que très lentement par diffusion.

« L'intertraction horizontale » peut être obtenue en laissant

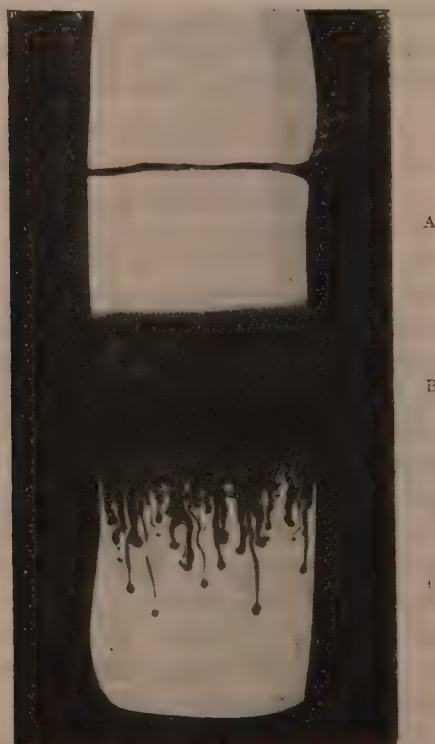


FIG. 1. — Ici une couche de sérum coloré par l'éosine (B) est superposée à une couche de solution saline (10 p. 100) d'un poids spécifique plus élevé. Presque instantanément le sérum est attiré en bas (*intertraction descendante*) vers la solution salée, sous forme de pseudopodes. Au-dessus de la couche de sérum coloré (B) le récipient est rempli d'eau (A). Après un certain temps le sérum diffuse peu à peu dans l'eau, en s'élevant non pas sous forme de pseudopodes, mais sous forme d'une onde plane, horizontale.

flotter à la surface de la solution salée à 4 p. 100 un disque de papier filtre préalablement imprégné de sérum coloré et fixé à la face inférieure d'une lamelle à bords parallèles. Ceci reproduit l'aspect représenté dans la figure 3.

Une autre expérience qui illustre l'intertraction produite par l'introduction de solutions salées hypertoniques dans les plaies est représentée dans la figure 4. Ici un papier filtre épais, découpé de façon à figurer la section d'une plaie, est trempé dans un sérum coloré et interposé entre deux lames. Ceci fait,

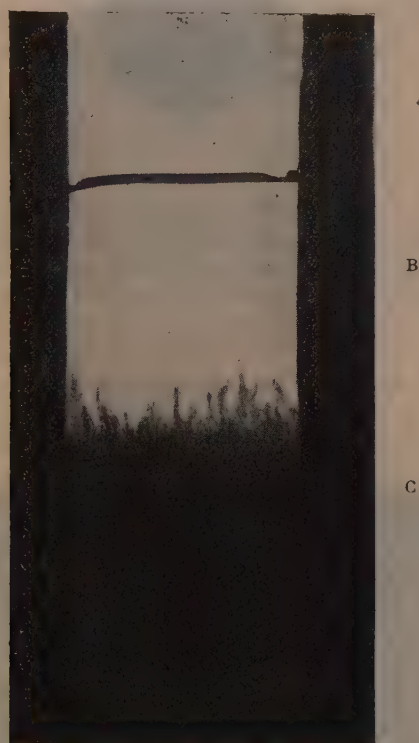


FIG. 2. — Ici du sérum incolore (B) est superposé à une couche de solution saline à 10 p. 100 colorée (C). Au bout de quelques minutes, la solution saline est aspirée vers le sérum (*intertraction ascendante*) encore sous forme de pseudopodes.

les lames sont accolées et on évacue les traces de sérum qui peuvent se trouver dans la cavité de cette plaie artificielle, puis on remplit cette cavité de solution salée hypertonique, ou mieux de sérum contenant 5 p. 100 de sel; on voit alors des courants du sérum qui imprègne le papier affluer dans la cavité de la plaie.

On voit que des solutions salines hypertoniques peuvent trouver une application kataphylactique, non seulement comme

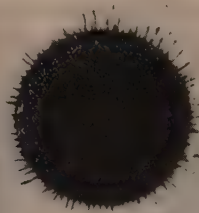


FIG. 3. — Ici un disque de papier filtre, collé au moyen d'un fragment de plasticine à la surface d'une annelle paraffinée, est imprégné de sérum coloré et, après enlèvement de l'excès avec un papier buvard, déposé sans dessus dessous à la surface d'une solution salée à 4 p. 100; le sérum est aspiré du papier filtré vers celle-ci sous forme d'un système de trainées qui vont en s'allongeant.

séragogues locaux par introduction directe dans la plaie pour la purifier de l'infection non sérophytique, mais aussi par

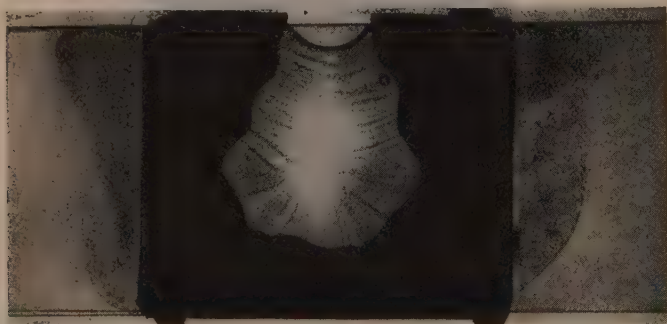


FIG. 4. — Ici un morceau de papier filtré épais a été découpé de façon à représenter la coupe d'une cavité de plaie. La section artificielle ainsi obtenue est alors imprégnée de sérum coloré. Puis elle est incluse entre deux lames accolées. Ensuite, on évacue soigneusement tout le sérum qui aurait pu s'insinuer dans la cavité, et celle-ci est remplie d'une solution salée ordinaire à 5 p. 100, ou mieux de sérum contenant 5 p. 100 de sel. Immédiatement le sérum coloré est aspiré en trainées, vers la solution saline qui occupe la cavité de la plaie artificielle.

injection dans le sang. Elles agiront alors, ainsi que l'ont montré les expériences classiques de Heidenhain, comme de

puissants séragogues généraux. Ainsi employées, lorsque le sang circulant contient des éléments chimiothérapiques (immuno-thérapiques aussi bien que pharmacothérapiques), elles les transporteront fatalement à travers les tissus en un courant rapide, réalisant en très peu de temps vers le foyer de l'infection; le transport des éléments antibactériens, qui, même favorisé par un abaissement de la coagulabilité sanguine, ne s'effectuerait autrement que très lentement.

STREPTOCOQUES ET IMMUNISATION ANTISTREPTOCOCCIQUE

par L. COTONI et E. CÉSARI,
avec la collaboration de M^{me} GOSSET-GOROVITZ et C. TRUCHE

L'étude des pneumocoques longuement poursuivie au laboratoire de M. Nicolle avait conduit à des résultats satisfaisants pour ce qui a trait à l'immunisation active et passive contre ces germes. L'idée se présentait donc naturellement de prendre les mêmes principes comme base de l'immunisation contre les streptocoques. C'est dans ce dessein que furent poursuivies depuis une dizaine d'années des recherches sur les streptocoques par M. Nicolle et ses collaborateurs. Diverses personnes y ont pris part en même temps que nous, chacun poursuivant des investigations dans une direction définie (M^{me} Gosset-Gorovitz, MM. Truche, Debains, Bouffanais, Laval). Les difficultés rencontrées ont fait développer les recherches en différentes voies. Le moment nous paraît venu de dégager quelques résultats. Un mémoire précédent (1) concernait des recherches sur l'hémolysine streptococcique. Dans le présent travail, nous désirons attirer l'attention des chercheurs sur plusieurs points de l'histoire des streptocoques : caractères cultureux et biochimiques, pouvoir pathogène, particulièrement marqué chez certains échantillons aviaires, immunisation des animaux.

Cette immunisation constituait, dès l'origine, le but de nos études. Nous savions par expérience personnelle combien est diverse, au sein de la famille mieux connue des pneumocoques, l'étendue du pouvoir vaccinant, suivant les échantillons rencontrés dans la nature ; nous savions également que les pneumocoques très virulents pour le lapin se montrent seuls capables d'immuniser activement et passivement cette espèce contre un nombre étendu d'échantillons [A. Raphael (2)]. Aussi fûmes-

(1) Ces *Annales*, 41, 1927, p. 919.

(2) M^{lle} A. RAPHAEL, De l'immunité antipneumococcique. Etude expérimentale. Thèse de Médecine, Paris, 1916 ; ces *Annales*, 34, 1920, p. 26.

nous amenés naturellement à rechercher, pour nos études, des échantillons de streptocoque franchement pathogènes vis-à-vis des animaux. Une expérience de longues années nous a montré, d'une part, *l'extrême rareté des échantillons très virulents pour la souris et le lapin* et, d'autre part, *la difficulté extrême de vacciner les animaux même à l'aide d'échantillons virulents*. Beaucoup de résultats négatifs et, avouons-le, décevants seront mis ici en lumière ; nous espérons être utiles en évitant des déboires à d'autres chercheurs, tentés de s'engager dans des voies plus ou moins stériles.

Notre matériel d'étude a consisté en 136 échantillons de streptocoques d'origine pathologique, isolés pendant plusieurs années chez l'homme et diverses espèces animales. Les infections humaines nous ont fourni 97 échantillons (otite, mastoïdite, pyélonéphrite, angine, pleurésie, anasarque, arthrite, broncho-pneumonie, péritonite, péricardite, méningite, abcès, adénite, infection puerpérale, ictère, endocardite maligne, scarlatine, érysipèle, coqueluche, grippe). Les 39 autres échantillons étaient d'origine animale ; 20 d'entre eux ont été isolés de la moelle osseuse à l'autopsie d'oiseaux, poules le plus souvent, ayant succombé à des affections diverses ; 9 échantillons proviennent de chevaux atteints de gourme ou d'anasarque. 7 ont été isolés dans des cas de mammite chez la vache ; 2 ont été trouvés à l'autopsie de cobayes inoculés avec le virus de la fièvre aphteuse, et 1 échantillon provient d'une infection streptococcique spontanée du lapin. Le pouvoir hémolytique de certains échantillons, humains et animaux, a été étudié dans le mémoire cité précédemment.

Quelques caractères des streptocoques.

Nous ne pouvons que confirmer l'opinion classique concernant la *morphologie des streptocoques*. L'état actuel des connaissances bactériologiques ne permet parfois de distinguer entre elles deux espèces microbiennes que par un petit nombre de caractères. L'une des propriétés qui sert le mieux à distinguer les streptocoques paraît être leur développement dans les milieux liquides à l'état *agglutiné*. Agglutination plus ou

moins facile d'ailleurs à mettre en évidence suivant les échantillons microbiens et les milieux de culture. En pratique, l'emploi du bouillon Martin *simple* nous a paru préférable à celui d'autres milieux et fournit le plus souvent la réponse dans les cas douteux. On observe, après quinze heures au plus tard, un liquide limpide et un dépôt: ou bien l'on a affaire à un liquide trouble contenant de volumineux grumeaux; ou encore le liquide, qui paraît homogène à l'œil nu, présente, examiné à la loupe, surtout si on l'étend d'eau, des grumeaux très fins. Ce dernier aspect peut se rencontrer, rarement il est vrai, parmi les échantillons de pneumocoque III muqueux, mais dans ce dernier cas le dépôt s'émulsionne beaucoup mieux par l'agitation que le dépôt streptococcique, et la solubilité des pneumocoques dans la bile tranche le diagnostic. Chez les streptocoques, on sait que l'aspect agglutiné n'a rien de fixe et d'invariable, le même échantillon pouvant varier à ce point de vue spécial suivant le milieu liquide employé, additionné ou non de glucose ou de sérum, et plus rarement, du jour au lendemain, dans un milieu donné. Ainsi que le degré de cohésion du dépôt microbien, se montre variable sa consistance, et l'on rencontre tous les intermédiaires entre les dépôts que l'agitation résout en « mie de pain » et ceux que leur viscosité empêche de s'émulsionner.

Sur les *milieux solides*, gélose de préférence glucosée (2 p. 4.000), l'aspect des colonies n'est guère caractéristique tant qu'elles sont jeunes: petites, transparentes, incolores, difficiles parfois à voir à l'œil nu. C'est seulement après trente-six à quarante-huit heures que la colonie, s'accroissant, devient irrégulièrement arrondie, présente des bords dentelés ou polycycliques, une surface sillonnée de rayons issus d'un bouton central, puis une collerette, d'où un aspect un peu particulier pouvant contribuer à faire reconnaître *certaines* échantillons de streptocoque: tous, en effet, ne présentent pas cet aspect sur la gélose glucosée.

Pour l'*examen microscopique*, il est important dans les cas difficiles de prélever avec une pipette le dépôt des *cultures liquides non agitées*, afin de ne pas modifier l'aspect des chaînettes. On trouve des cocci, toujours colorables par la méthode de Gram, les uns isolés ou disposés par deux, les autres en

amas, les autres en chaînettes¹; suivant les échantillons, la prédominance du groupement en chaînettes sur les autres modes de groupement varie. Dans la chaînette elle-même peuvent varier aussi, selon l'échantillon étudié, longueur, flexuosité, forme, mode de terminaison des chaînettes, nombre des cocci, forme ronde, ovale, voire bacillaire pour certains éléments de la chaînette; ce dernier aspect est rare. Dans les cultures sur *milieux solides*, l'absence de chaînettes rend peu caractéristique le groupement des streptocoques; les formes bacillaires sont rares là aussi.

Les échantillons étudiés par nous croissent à l'air et dans le vide, aux températures de 24°, 37°, 41°. La richesse des cultures varie avec les échantillons et les milieux; il est constant que l'addition au bouillon Martin de sérum équin (1/10), et surtout de glucose (2 p. 1.000), favorise le développement microbien. Le milieu T (1), la macération de panse glucosée (2 p. 1.000), préparée suivant la technique employée par Salimbeni et d'Hérelle pour le pneumocoque, fournissent des récoltes abondantes. Sur 10 échantillonsensemencés dans le liquide Fränkel, aucun n'a pu faire de passages dans ce milieu. L'insolubilité dans les sels biliars est un caractère constant, commun à tous les échantillons de streptocoque, et mérite une fois de plus d'être opposé à la solubilité des pneumocoques; rappelons que chez ces derniers germes on peut voir la solubilité disparaître au cours de la conservation *in vitro*.

Ces deux espèces se comportent aussi très diversement à l'égard des agents d'*autolyse*. Si l'on abandonne à 37°, dans un flacon bouché, contenant des vapeurs d'iode, de mercure, de chloroforme, ou simplement de la vapeur d'eau, le culot de centrifugation d'une culture pneumococcique soluble dans la bile, on voit celui-ci se liquéfier après un temps variable (un à cinq jours), les corps microbiens cessent d'être colorables par la méthode de Gram et même perdent leur forme au point d'être méconnaissables, réduits à des débris granuleux. Placé dans de pareilles conditions, le culot streptococcique conserve au contraire le plus souvent un aspect ferme, sec, puis aggloméré, craquelé; au microscope, on voit les corps microbiens

(1) Ces *Annales*, 25, 1911, p. 480.

garder leur forme intacte et leur colorabilité par la méthode de Gram, même si on les examine après plusieurs jours d'étuve. Cette résistance à l'autolyse de plusieurs échantillons de streptocoque étudiés par nous mérite d'être opposée à la facilité de l'autolyse chez les pneumocoques, comme s'oppose le comportement différent des deux espèces vis-à-vis des sels biliaires.

Le *pouvoir gélatinolytique* de divers échantillons de streptocoque a été depuis longtemps constaté par divers auteurs [Paue (1), Gordon (2), etc.]. En 1918, Stokes (de Dublin) signalait à M. Nicolle qu'un échantillon de streptocoque isolé du sang d'un malade atteint de gangrène gazeuse digérait la viande et liquéfiait la gélatine dans des cultures faites sous l'huile de paraffine. Tissier et de Trévisé [1919] (3) ont observé la liquéfaction chez presque tous les échantillons hémolytiques qu'ils ont étudiés. Wolman, Urbain et Ostrowsky [1922] (4) ont étudié le pouvoir protéolytique du streptocoque, en ensemençant simultanément le *B. Coli* et recherchant la production d'indol. Ces expériences ont été reprises par Brocq-Rousseu, Forgeot et Urbain [1924] (5) qui ont en vain cherché à déceler un pouvoir gélatinolytique chez 11 échantillons de streptocoque d'origine animale, particulièrement équine. Nous avons étudié au même point de vue 26 échantillons d'origine diverse, mentionnés dans le tableau suivant.

En somme, sur 26 échantillons de streptocoques humains et animaux ensemencés, au sortir de l'organisme, par piqûre dans le milieu T gélatiné à 15 p. 100, et cultivés à 24°, 11 se développent sans liquéfier, 10 ne poussent pas, 5 seulement — streptocoques hémolytiques humains, avirulents pour le lapin, souvent même pour la souris — se montrent liquéfiant. La liquéfaction se manifeste plus ou moins vite entre le troisième et le trentième jour, débutant dans la partie supérieure du trait d'ensemencement : les colonies flottent d'abord dans le milieu ramolli puis tombent peu à peu au fond de la zone liquéfiée. Quatre échantillons liquéfiant la gélatine sucrée ne manifestent aucun pouvoir gélatinolytique dans la gélatine

(1) *Centralbl. f. Bak. Orig.*, **16**, 1894, p. 228.

(2) *J. Path. et Bac.*, vol. 15, 1911, p. 323.

(3) *C. R. Soc. Biol.*, **83**, 1920, p. 127.

(4) *C. R. Soc. Biol.*, **87**, 1922, p. 1138.

(5) *Ces Annales*, **38**, 1924, p. 598.

ÉCHANTILLONS	ORIGINE	POUVOIR hémolytique (hématis de mouton)	DOSE MORTELLE SOUS LA PEAU DE CULTURE LIQUIDE exprimée en centimètres cubes ou fractions de centimètre cube		DÉVELOPPEMENT dans le bouillon Martin gélatiné à 12 p. 100 (piqûre; 24°)	DÉVELOPPEMENT dans le milieu T gélatiné à 15 p. 100 (piqûre; 24°)
			Souris	Lapin		
Bonot.	Aviaire (poule).	+	40 - 4 au moins.	10 - 4 au moins.	—	—
Maurice	Aviaire (poule).	+	40 - 3 au moins.	10 - 5 au moins.	—	—
R. T.	Aviaire (poule).	+	40 - 1 au moins.	1 = survie.	+	+
Pétiot.	Aviaire (poule).	+		1 = survie.	+	+
Truche	Aviaire (poule).	+		1 = survie.	—	—
Lebigre	Aviaire (poule).	+	40 - 4 au moins.	1 = survie.	—	—
Goulin	Aviaire (poule).	+	10 - 7 mort inconstante.	10 - 7 au moins.	—	—
Pérot	Aviaire (poule).	+	4/2 survie.	1 = survie.	+	+
Balourdet	Aviaire (poule).	—	40 - 1 survie.	1 = survie.	—	—
Dinde	Aviaire (dinde).	—	40 - 3	10 - 3	—	—
Cotoni	Lapin.	+	40 - 1 au moins.	1 = survie.	—	—
Cobaye 1	Cobaye.	+	40 - 1 au moins.	1 = survie.	—	—
Cobaye A.	Cobaye.	+	4/2 au moins.	1 = survie.	—	—
O	Humaine (otite).	+			—	—
Netter.	Humaine (méningite).	+		1 = survie.	+	liquéf.
Lion	Humaine (otite).	+		40 - 1 = survie.	+	liquéf.
Mil	Humaine (otite scarlatineuse).	+		10 - 1 = survie.	+	liquéf.
Calvez.	Humaine (méningite).	+	40 - 1 survie.	1 = survie.	+	liquéf.
Tallet.	Humaine (mastoidite).	+	40 - 1 survie.	40 - 1 = survie.	+	liquéf.
Hay	Humaine (pleurésie).	+	40 - 1 survie.	4 = survie.	+	+
Maslo	Humaine (mastoidite).	+	40 - 1 survie.	4/4 = survie.	+	+
Norbert	Humaine (abcès).	+	4/2 survie.	1 = survie.	+	+
Macé	Humaine (abcès).	+	40 - 1 au moins.	1 = survie.	+	+
Johnes	Humaine (fièvre puerpérale).	+	4/2 survie.	40 - 1 = survie.	+	+
I. L.	Humaine (endocardite).	—	40 - 1 survie.	1 = survie.	—	—
Désir	Humaine (pyélonéphrite).	—	40 - 1 survie.	1 = survie.	—	—

—, pas de développement; +, développement sans liquéfaction; + liquéf., développement avec liquéfaction.

Martin simple. Les échantillons d'origine animale poussent rarement dans la gélatine, glucosée ou non; nous n'en avons pas rencontré de liquéfiant. A noter qu'ils se développent parfaitement à la température de 24°, dans le milieu T liquide. Deux d'entre eux (échantillons Maurice et Goulin) ont pu être cultivés dans la gélatine Martin enrichie par addition de sérum de lapin, sans d'ailleurs liquéfier. Enfin certains échantillons, humains ou animaux, ne poussent pas à 24° dans la gélatine, glucosée ou non.

D'une façon générale, nous n'avons aperçu aucun caractère *constant* qui permette de séparer ou de reconnaître des autres nos échantillons aviaires : mêmes morphologie, aptitude à l'aérobiose et à l'anaérobiose, insolubilité dans la bile, absence de fermentation du lactose, coagulation du lait, absence de production d'indol, absence ou présence des pouvoirs hémolytique et pathogène chez la souris et le lapin. Tout au plus devons-nous mentionner que nos échantillons les plus virulents pour le lapin sont d'origine aviaire, et que nos aviaires poussent rarement à 24° dans les milieux gélatinés.

Sur un grand nombre d'échantillons de streptocoque étudiés (1), tous coagulent le lait à 37°, presque constamment en un à deux jours, aucun ne dégage de gaz dans l'eau peptonisée lactosée. Chez neuf échantillons examinés spécialement à ce point de vue, nous n'avons constaté de pouvoir réducteur vis-à-vis du rouge neutre ni de production d'indol.

Un des points le plus particulièrement étudiés par nous est le *pouvoir pathogène* des streptocoques vis-à-vis des animaux de laboratoire, surtout de la souris et du lapin.

Examinons d'abord comment se présente la virulence au sortir de l'organisme, humain ou animal. Vis-à-vis de la souris (15-20 grammes), rares sont les échantillons de streptocoque tuant constamment cette espèce animale sous la peau à des doses égales à 10^{-4} ou plus faibles que 10^{-4} cent. cube de culture liquide. Il s'agit, dans nos titrages, de cultures âgées de vingt-quatre heures à 37°, en milieu T, bouillon Martin glucosé (2 p. 1.000) ou additionné de sérum équin (1/10). Sur 92 échantillons spécialement étudiés, 80 étaient inoffensifs à la

(1) Parmi ceux-ci ne figurent pas les échantillons d'origine équine.

dose de 10^{-4} cent. cube, sous la peau, un certain nombre tuait probablement la souris à des doses plus fortes. Sur les 92 échantillons, il en restait donc seulement 12 capables de tuer la souris à 10^{-4} cent. cube ou à des doses plus faibles. Le tableau ci-après donne quelques renseignements sur l'origine des échantillons et les doses de culture utilisées. D'après Brocq-Rousseu, Forgeot et Urbain (1), 88,57 p. 100 des échantillons *gourmeux* sont virulents pour la souris, au sortir de l'organisme; la moitié tue la souris à 10^{-3} cent. cube, mais les très fortes virulences sont exceptionnelles pour cette espèce.

Le *temps de survie* des souris inoculées s'est montré très variable. Certains échantillons tuent « dans la nuit », d'autres en quelques jours, d'autres, plus rares, ne font périr la souris qu'après un temps très long, trente jours par exemple, les frottis de rate montrant ou non des streptocoques, et, dans ce dernier cas, les germes étant décelés par l'ensemencement des organes (cerveau). Ces survies prolongées peuvent s'observer avec des échantillons humains ou équins. Brocq-Rousseu, Forgeot et Urbain signalent des souris mourant au trente-sixième jour après l'inoculation de streptocoques *gourmeux*. Nous avons vu avec un échantillon d'origine *gourmeuse* l'inoculation sous-cutanée de la même dose d'une même culture tuer deux souris respectivement après vingt-neuf et trente jours. Mais souvent une même dose amène la mort de deux souris voisines en des temps très variables, par exemple trois et vingt jours. Quoi qu'il en soit, la nécessité de conserver longtemps les souris inoculées s'impose. Rarement nous avons observé une eschare cutanée, *loco læso*, chez des souris ayant survécu trois jours, sept jours, vingt-neuf jours; plus rarement encore un abcès dans la région inoculée. Chez les souris ayant succombé rapidement, — c'est le cas le plus fréquent, — on trouve généralement la rate hypertrophiée montrant des germes nombreux, et le sang offrant des germes en nombre variable à l'examen microscopique direct. Certaines souris, examinées moins d'une heure avant la mort, fournissent des frottis de sang où il est impossible de voir des streptocoques, ceux-ci apparaissant seulement à l'examen direct dans les prélèvements de sang opérés

(1) Ces *Añnales*, 38, 1924, p. 598.

quelques minutes avant la mort ; les streptocoques sont plus abondants dans la rate et les ganglions correspondant à la patte inoculée. Avec des échantillons franchement hémolytiques, on trouve après la mort le sang du cœur laqué, et la paroi abdominale est le siège, à sa face profonde, d'une teinte rouge uniforme ; la vessie contient dans des cas très rares un liquide noirâtre d'aspect sanglant. Les signes d'hémolyse, quand ils existent, sont beaucoup plus manifestes d'ailleurs, chez le lapin.

Vis-à-vis du *lapin* (2 kilogrammes environ), il est encore plus rare de trouver des échantillons franchement pathogènes. Sur 113 échantillons étudiés, 9 ont tué le lapin par la voie veineuse à la dose de 1/4 de cent. cube à 1 c. c. 1/2 dans des délais très variables (deux jours à deux mois), mais l'ensemencement du sang ou des organes est demeuré *négatif*; 8 autres échantillons ont tué le lapin à la dose de 1 cent. cube dans la veine, en cinq à vingt jours ; les cultures de sang et des organes ont fourni du streptocoque, mais ces échantillons n'ont pas tué le lapin sous la peau ou se sont montrés incapables de faire parfois même un second passage par le lapin ; on est donc fondé à leur refuser une virulence accusée. Sur les 113 échantillons, nous n'en retenons que 7 franchement pathogènes pour le lapin ; leurs noms sont mentionnés en caractères italiques dans le tableau suivant.

D'une façon générale, les échantillons de streptocoque virulent pour la souris peuvent être inactifs chez le lapin ; au contraire, nous n'avons pas rencontré d'échantillon pathogène pour le lapin et avirulent chez la souris. On peut remarquer dans le tableau que tous les échantillons franchement pathogènes pour le lapin sont d'origine animale, en particulier aviaire. Nous n'avons jamais trouvé encore d'échantillon de streptocoque humain tuant le lapin à faibles doses. Est-ce à dire que de pareils échantillons n'existent pas ? L'exemple du streptocoque de Marmorek (1), isolé d'une angine, qui tuait le lapin au départ à 1 cent. cube, puis après passages par cette espèce, à 10^{-11} cent. cube de culture, demeure exceptionnel.

Signalons une fois de plus avec les auteurs la discordance frappante observée entre la gravité de certaines infections strep-

(1) Ces *Annales*, 9, 1895, p. 598.

ÉCHANTILLONS	ORIGINE	POUVOIR hémolytique (1)	DOSE MORTELLE SOUS LA PEAU DE CULTURE LIQUIDE exprimée en centimètres cubes ou fractions de centimètre cube	
			Souris	Lapin
Bonot . .	Aviaire (poule).	+	10 - 9	10 - 9 = mort en 2 jours 1/2.
Goulin . .	Aviaire (poule).	+	10 - 7 = mort inconstante.	10 - 7 = mort en 2 jours 1/2.
Pion . . .	Aviaire (poule).	+	10 - 4 au moins.	10 - 5 = mort en 16 jours.
Maurice . .	Aviaire (poule).	+	10 - 4 = mort inconstante.	10 - 5 = mort en 1 jour 1/2.
Lébigre . .	Aviaire (poule).	+	10 - 4 au moins.	10 - 4 au moins = mort en 3 jours 1/2.
Coton . . .	Lapin.	+	10 - 3	10 - 2 = mort en 1 jour 1/2.
Radanne . .	Humaine (abcès).	+	10 - 4	1 cent. cube = mort en 4 jours.
AD	Humaine (adénite).		10 - 7	1 cent. cube (dans la veine) = mort en 2 jours.
R	Equine (gourme).	+	10 - 6	1 cent. cube sous la peau = survie.
C	Humaine (septicémie).		10 - 5	10 - 1 = survie.
Lévy . . .	Humaine (septicémie).		10 - 4 au moins.	1 c. c. 1/2 (dans la veine) = survie.
6	Humaine (broncho-pneumonie).	+	10 - 4	1 cent. cube = survie.
8	Humaine (pleurésie).	+	10 - 4	1 cent. cube (dans la veine) = survie.
2	Humaine (gorge d'un pneumonique).	+	10 - 4	1 cent. cube = survie.
1	Equine (gourme).	+	10 - 4	1 cent. cube (dans la veine) = mort inconstante.
				1/2 cent. cube = survie.

(1) Les résultats ne sont mentionnés que pour les échantillons dont le pouvoir hémolytique a été recherché.

toocciques humaines et l'absence complète ou non de pouvoir pathogène vis-à-vis des animaux d'expérience, tels que la souris et le lapin. C'est le cas pour certains échantillons de streptocoque isolés dans des infections puerpérales mortelles, des septicémies traumatiques ou chirurgicales également mortelles, des endocardites malignes.

Pour en revenir aux échantillons animaux pathogènes vis-à-vis du lapin, notons que nos streptocoques aviaires étaient quelquefois inoffensifs pour le cobaye. Deux d'entre eux inoculés dans le pectoral chez la poule ne la tuaient pas toujours à la dose de $1/10^{\circ}$ de cent. cube.

A ce propos, signalons spécialement les échantillons de streptocoques aviaires hémolytiques et virulents pour la souris et le lapin rencontrés par Hilding Magnusson (1) en Suède, dans une épizootie de poules. Cet auteur cite d'autres épizooties aviaires où l'on aurait isolé des streptocoques pathogènes pour la souris et le lapin (Nörgaard et Mohler, Dammann et Manegold). Signalons également un échantillon d'origine animale isolé par M. Nicolle à Constantinople, en 1895, chez un singe mort d'une septicémie spontanée; ce germe tuait le lapin sous la peau à la dose de 10^{-5} cent. cube et sa virulence a été conservée longtemps sans difficulté.

Les lésions rencontrées chez les lapins inoculés avec nos échantillons très hémolytiques et fortement pathogènes présentent un aspect particulier décrit dans notre mémoire précédent. Ces lésions, déjà signalées par Knorr, Lingelsheim, Marmorek, Bordet, Besredka, ressortent à l'hémolyse et à la septicémie. Quant aux autres échantillons moins pathogènes, c'est-à-dire l'immense majorité, l'inoculation de leur culture sous la peau de l'abdomen peut produire un empâtement rénitent passager. La peau devient rose, violacée, puis brunâtre, sèche, parcheminée, et l'eschare, quand elle se produit, tombe plus tard, laissant voir un ulcère à fond bourbillonneux, qui peu à peu se cicatrise. Les lapins porteurs de ces lésions peuvent résister ou succomber secondairement à l'infection streptococcique. Rarement, nous avons rencontré à l'autopsie de ces derniers un foyer purulent, tel que péricardite. Dans certains cas, les

(1) *Centralbl. f. Bak., Orig.*, 56, 1910, p. 441.

germes sont très rares ou absents à l'examen direct du sang et de la rate et décelables seulement par l'ensemencement. L'inoculation sous la peau de l'oreille ne détermine souvent, chez les lapins qui ne succombent pas à la septicémie, qu'un empatement transitoire; plus rarement, on observe une eschare suivie d'ulcère avec bourbillon.

Une fois isolés de l'organisme et conservés dans les milieux de culture, quel est le sort des streptocoques? On les garde, généralement vivants, sans difficulté dans le bouillon Martin-sérum équin ($1/10^e$), en ampoules scellées conservées à la glacière. Les repiquages peuvent se montrer encore positifs au bout de quarante mois; toutefois, les résultats deviennent incertains après cinq mois. La virulence est plus difficile à maintenir dans ces conditions que la vitalité: trop souvent, on la voit baisser pour la souris et le lapin. Le cas de l'échantillon Bonot en est un exemple, que le tableau suivant résume.

DATES	DOSE MORTELLE SOUS LA PEAU DE CULTURES LIQUIDES exprimée en centimètres cubes ou fractions de centimètre cube		
	Souris	Lapin	Cobaye
Août 1923 (isolement) . . .	10^{-9}	10^{-9}	10^{-3}
Décembre 1923 . . .	10^{-9}	10^{-9}	
Février 1924 . . .	10^{-8}	10^{-8}	10^{-3}
			au moins.
Juillet 1924 . . .	10^{-4}		
	= mort inconstante.		
Septembre 1924 . . .	10^{-4}	10^{-4}	10^{-1}
	= mort inconstante.	= mort inconstante.	au moins.
Avril 1925 . . .	10^{-4}	10^{-4}	
Octobre 1925 . . .	10^{-4}	10^{-5}	
Février 1926 . . .	10^{-2}		
	= survie.		

L'emploi du sérum pur de lapin ne nous a pas fourni de résultats supérieurs à celui du bouillon Martin-sérum équin. Nous avons parfois obtenu des résultats satisfaisants en conservant à la glacière des fragments desséchés de rate de lapins tués par l'inoculation de cultures virulentes. Mais cette méthode ne peut être considérée que comme un pis aller.

Nous avons été amenés à faire des *passages* chez les animaux,

ce procédé étant classique pour exalter la virulence ou restituer à des germes déchus leur virulence ancienne. Mais dans nos conditions expérimentales nous n'avons jamais observé d'augmentation notable de virulence. Voici, à titre documentaire, les résultats résumés obtenus avec 4 échantillons de streptocoques, d'une virulence très diverse. Dans ces différentes séries, la culture du sang ou du cerveau de l'animal qui venait de succomber était utilisée pour ensemençer une deuxième culture; c'est cette culture-fille qui servait à inoculer l'animal suivant. De temps à autre, la virulence de la culture de passage était exactement déterminée.

1° ECHANTILLON RADANNE. Origine humaine (abcès). Lors de l'isolement, cet échantillon tuait la souris, sous la peau, à la dose minimum de 10^{-4} cent. cube (culture liquide) et le lapin, dans les muscles, à 1 cent. cube. Moins de deux mois après l'isolement, on a fait pendant un an une soixantaine de passages par le lapin, consistant en l'inoculation à doses variables, de cultures dans le poumon, les muscles, la veine, sous la peau. Ces passages ont pu être poursuivis sans difficultés sérieuses, les animaux succombant presque toujours à l'infection streptococcique, mais n'ont pas abouti à une exaltation de la virulence pour la souris et le lapin. A la fin des passages, il fallait toujours 10^{-4} cent. cube au moins pour tuer la souris; quant au lapin, il résistait à l'inoculation de 10^{-1} cent. cube sous la peau. Donc, pas d'augmentation de la virulence.

2° ECHANTILLON LEGROUX (collection de l'Institut Pasteur). Au début de l'expérience, 10^{-4} cent. cube de cet échantillon, autrefois plus virulent, tuait irrégulièrement la souris sous la peau en vingt-trois jours environ. 11 passages ont été faits pendant quatre mois, consistant en inoculations sous-cutanées de cultures, à doses de plus en plus faibles. Après 11 passages, les cultures tuent la souris sous la peau aux doses de 10^{-6} cent. cube en dix jours et 10^{-7} cent. cube en treize jours et tuent irrégulièrement le lapin, dans la veine, à la dose de 1 cent. cube en trois jours. Donc, augmentation légère de la virulence pour la souris.

3° ECHANTILLON AMOSS 84. Origine : Institut Rockefeller. Au départ, 10^{-4} cent. cube de cet échantillon tuait irrégulièrement la souris sous la peau en sept jours environ. 7 passages, pendant un mois et demi par souris, ont consisté en l'inoculation d'une dose fixe (10^{-1} cent. cube) sous la peau. Après 7 passages les cultures tuaient la souris irrégulièrement à 10^{-4} cent. cube. Donc, pas d'augmentation de la virulence pour la souris.

4° ECHANTILLON BONOT. Origine aviaire (poule). Cet échantillon, qui, lors de son isolement, tuait le lapin, sous la peau, à 10^{-9} cent. cube, ne tuait plus qu'irrégulièrement à 10^{-4} cent. cube lors du début des passages. 6 passages ont été faits pendant deux mois, consistant en l'inoculation sous-cutanée de doses de plus en plus faibles (10^{-4} jusqu'à 10^{-9} cent. cube). 5 animaux étaient inoculés avec la même dose lors de chaque passage. On ensemait le cerveau du lapin qui succombait, souvent seul sur les cinq, et la culture-fille servait à inoculer les lapins de la série suivante. A la fin de l'expérience, la culture de passage ne tuait plus sûrement à la dose de 10^{-3} cent. cube, ni la souris, ni le lapin, ni le cobaye. Donc, pas de « remontage » de la virulence.

On parle couramment aujourd'hui de *toxine streptococcique*. Avouons qu'il nous a toujours été impossible de mettre une véritable toxine en évidence. Nous ne saurions prétendre qu'il n'existe pas d'échantillons toxigènes de streptocoque, mais, en nous adressant à nos échantillons les plus pathogènes pour les animaux, nous n'avons jamais réussi à tuer la souris, le lapin ou le cobaye. Citons quelques faits, pour fixer les idées. L'échantillon aviaire Bonot, déjà mentionné, a été cultivé en bouillon Martin glucosé (2 p. 1.000), additionné de sérum de lapin (1/10) ou de sang défibriné et laqué de lapin. Dans ces conditions les filtrats des cultures aérobies et anaérobies âgées de cinq et dix jours à 37° n'ont jamais tué dans les veines le lapin (4 cent. cubes) ni le cobaye (2 cent. cubes). Le même échantillon mis à macérer dans l'eau à la glacière n'a fourni après vingt, quarante-huit, soixante-douze heures que des centrifugats inoffensifs, dans la veine du lapin, à la dose de 40 cent. cubes. Pareillement l'échantillon Maurice, d'origine aviaire, tuant à cette époque le lapin à la dose de 10^{-5} cent.

cube, sous la peau, fournissait dès la sixième-septième heure à 37° des cultures dont le filtrat était fortement hémolytique. Les souris ont résisté à l'injection de 1/4 cent. cube dans le péritoine, les cobayes à celle de 4 cent. cubes sous la peau, de 2 cent. cubes dans la veine, les lapins enfin à celle de 10 cent. cubes dans la veine.

Immunité antistreptococcique.

Nous avons poursuivi depuis de longues années avec M. Nicolle, puis seuls, de très nombreuses recherches sur l'immunisation des animaux de laboratoire vis-à-vis des streptocoques. L'exposé de ces expériences nous entraînerait à des répétitions fastidieuses et stériles, mais la plupart des résultats ont un caractère *négatif* si frappant, malgré la diversité des conditions expérimentales choisies, qu'ils nous paraissent utiles à résumer brièvement. D'ailleurs tous ceux qui ont abordé le problème si ardu de l'immunisation antistreptococcique conviendront avec nous qu'il demeure, aujourd'hui encore, à peu près sans solution. Malgré les recherches d'expérimentateurs si nombreux, on serait embarrassé de trouver actuellement dans le monde entier un sérum protégeant à *coup sûr* un animal contre une inoculation virulente. Nos recherches ont porté sur la souris, beaucoup plus encore sur le lapin et le cheval. Nous en exposerons le résumé chez ces 3 espèces animales, tour à tour.

1° EXPÉRIENCES SUR LES SOURIS.

Un mot seulement de ces essais, peu nombreux. Nous avons tenté de vacciner la souris avec 2 échantillons.

L'un, échantillon AD, d'origine humaine, tuait la souris à 10-7 cent. cube sous la peau et le lapin à 1 cent. cube dans la veine (exclusivement); il s'agit donc d'un échantillon très virulent seulement pour la souris. Nous avons injecté aux souris des doses croissantes de cultures vivantes sous la peau, sans pouvoir obtenir l'immunité.

L'autre, échantillon Bonot, d'origine aviaire, de virulence exceptionnelle, tuait la souris sous la peau à des doses infé-

rieures à 10^{-7} cent. cube au moment de ces recherches et le lapin sous la peau à 10^{-9} cent. cube. La vaccination a été tentée par la voie sous-cutanée au moyen de cultures chauffées. Echec total, puisque les animaux n'ont pas résisté à l'épreuve de l'inoculation sous-cutanée de 10^{-7} cent. cube de culture.

2° EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS.

Ici, les expériences, très nombreuses, ont été instituées avec des échantillons divers, administrés sous des formes variées.

a) ECHANTILLON AD, déjà mentionné. L'antigène a été injecté dans la veine sous forme de cultures vivantes ou d'émulsions microbiennes en eau physiologique, tuées par un chauffage de 30 minutes à 55° . Il est difficile de faire supporter les cultures vivantes aux lapins, qui succombent, dès le début du traitement, à l'infection, ou à des accidents tardifs. Certains animaux ont reçu en l'espace de quarante jours des doses totales de microbes chauffés correspondant à 130 et 140 cent. cubes de culture. Les animaux de cette série ne pouvaient être éprouvés par l'injection de cultures vivantes, la dose mortelle minimum étant trop élevée pour le lapin. Mais leurs sérums se sont le plus souvent montrés dépourvus de propriétés anti-infectieuses chez la souris, même vis-à-vis de l'échantillon AD, pathogène pour cette dernière espèce (1).

b) ECHANTILLON BONOT, déjà cité. Etant donné la grande rareté des échantillons très virulents de streptocoque, nous fondions plus d'espoirs sur l'emploi de cet échantillon exceptionnel. Il est vrai que, dans le cours des expériences, étendues sur plusieurs années, sa virulence pour le lapin avait fini par baisser, au point que la culture ne tuait plus sûrement à 10^{-3} cent. cube. Cet antigène a été administré aux lapins sous les formes et par les voies les plus variées. Des culots obtenus par centrifugation de 20 à 30 cent. cubes de cultures en bouillon Martin

(1) Nos sérums ont été presque toujours titrés vis-à-vis d'échantillons de streptocoques conservés *in vitro*, sans le secours d'aucun passage animal. Les passages relatés plus haut ont constitué des recherches séparées.

glucosé (1 p. 1.000) étaient mis en contact quinze heures à la glacière ou exposés dix-sept heures à 37° aux vapeurs d'iode, de formol, de chloroforme ou à 45° durant vingt-quatre, quarante-huit heures aux vapeurs de mercure, puis injectés dans les muscles des lapins. Certains animaux, éprouvés le septième ou le treizième jour après l'injection d'antigène, par l'inoculation sous-cutanée de 1.000 doses mortelles de culture vivante (10^{-5} cent. cube d'une culture tuant les témoins à 10^{-8}), ont résisté à l'épreuve, mais ces *résultats* se sont montrés *irréguliers*. Des résultats au moins aussi bons ont été d'ailleurs obtenus par l'injection intramusculaire de culots simplement exposés à la température de 45° pendant vingt-quatre heures.

Ces faits nous ont encouragés à tenter l'administration de cet « antigène-45° » par voie veineuse. Des lapins ont donc reçu des doses totales variant de 15 à 30 centigrammes en un à deux mois; ils n'ont pas résisté à l'épreuve de l'injection de culture virulente (1 à 10 doses mortelles). Dans une autre série, les lapins, préparés par l'injection de « microbes secs-45° » n'ont pas supporté en général l'injection intraveineuse consécutive de cultures vivantes à doses faibles. Il a été également impossible de faire accepter à des lapins neufs l'injection prudente réitérée plusieurs fois en un à deux mois de doses telles que 10^{-5} et 10^{-6} cent. cube de culture vivante.

c) ECHANTILLON MAURICE, d'origine aviaire, tuant lors de ces expériences le lapin, sous la peau, à 10^{-5} cent. cube au moins. L'emploi d'« antigène-45° » n'a abouti qu'à des succès, comme pour l'échantillon Bonot. Dans les cas où les animaux ont résisté à l'injection consécutive des cultures vivantes, leur sérum s'est toujours montré dépourvu de propriétés agglutinantes, précipitantes ou anti-infectieuses vis-à-vis du même échantillon. Nous ne faisons que signaler une tentative infructueuse d'immunisation à l'aide de microbes traités par la pepsine.

3° EXPÉRIENCES SUR LES CHEVAUX.

Nous avons fait enfin chez les chevaux de multiples expériences d'immunisation. 16 animaux ont été traités et suivis pendant de longs mois. Les antigènes utilisés consistaient en

8 échantillons de streptocoque divers. Au cours de nos recherches, nous nous sommes efforcés d'employer des échantillons de plus en plus virulents pour la souris et le lapin. Devant l'insuccès de nos premières tentatives, faites avec des streptocoques exclusivement pathogènes pour la souris, nous avons pensé qu'on ne pouvait obtenir d'anticorps « utiles » qu'avec des germes très virulents. Ces derniers sont, comme nous l'avons montré, extrêmement rares parmi les streptocoques, et nous avons attendu plusieurs années avant de les rencontrer. Une fois en leur possession, nous n'avons guère été plus heureux dans nos tentatives d'immunisation des chevaux. Les 8 échantillons de streptocoque utilisés pour l'immunisation ont leurs principaux caractères résumés dans le tableau suivant.

ÉCHANTILLONS	ORIGINE	POUVOIR hémolytique (hématis de mouton)	DOSE MORTELLE SOUS LA PEAU DE CULTURE LIQUIDE exprimée en fractions de centimètre cube	
			Souris	Lapin
Amoss 84.	Institut Rockefeller.		10 - 4 = mort inconstante.	10 - 1 = survie.
Canal.	Equine (gourme).		10 - 3	10 - 1 = survie.
Grenelle.	Equine (anasarque).		10 - 2 = mort inconstante.	10 - 1 = survie.
Debré.	Humaine (endocardite).	+	10 - 2 = survie.	
Oettinger.	Humaine (endocardite).	+		
Legroux.	Virus d'origine humaine (passages par souris).	+	10 - 5	1/2 (dans la veine).
Bonot.	Aviaire (poule).	+	10 - 9	10 - 9
Maurice.	Aviaire (poule).	+	10 - 3 au moins.	10 - 5 au moins.

Ils ont été administrés aux chevaux par *voie veineuse* à doses variées et sous formes variées : culots microbiens résultant de la centrifugation des cultures liquides (bouillon Martin-sérum équin, bouillon glucosé à 1 p. 1.000) et tués soit par l'alcool-éther, soit par un séjour, tels quels, à 45° pendant vingt-quatre heures; plus rarement cultures totales chauffées cinq minutes à 100° ou extraits microbiens préparés avec le sulfate de soude

anhydre d'après une technique dérivée de celle de Rowland (1). La durée de l'immunisation a varié suivant les chevaux, atteignant quelquefois onze mois.

Malgré des pertes inévitables, ces antigènes ont été en général bien supportés. Mais les résultats n'ont en aucune façon récompensé nos efforts. Ni les germes peu virulents ni les germes aviaires hautement virulents employés n'ont fourni régulièrement de sérum franchement *anti*. A chaque saignée, on recherchait le pouvoir anti-infectieux, vis-à-vis de l'échantillon homologue, chez la souris, les pouvoirs agglutinant, précipitant, fixateur. Ces expériences innombrables sont, faut-il le dire, impossibles et inutiles à relater ici. Certains sérums se sont montrés *agglutinants*, *précipitants*, *fixateurs*, sans manifester en général de pouvoir anti-infectieux chez la souris ou le lapin. Dans les séries les plus heureuses, un sérum donné protège certains animaux et pas d'autres, choisis soigneusement aussi semblables que possible; en un mot, nous nous sommes heurtés à l'impossibilité d'obtenir un sérum doué d'une activité régulière chez l'animal.

Quelle est la cause de ces nombreux échecs? En somme, les streptocoques, sous les formes employées jusqu'ici, morts ou vivants, semblent se comporter comme des germes dépourvus pour ainsi dire de facultés antigènes, tout au moins en ce qui regarde la formation d'anticorps protecteurs. Faut-il rapprocher de cette constatation leur résistance à l'autolyse et conclure que leur destruction *in vivo* est trop lente pour engendrer des anticorps avec une vitesse ou une concentration suffisantes? La question demeure parfaitement obscure et nous ne pouvons y répondre.

Signalons cependant, pour terminer, une série de recherches sur l'immunisation du lapin, guidées par un principe différent. Elles nous ont fourni des résultats modestes, mais *positifs*, contrastant avec la longue série des résultats négatifs précédents. M. Netter avait attiré depuis longtemps notre attention sur les recherches de Larson (2) et divers collaborateurs, concernant l'action du ricinoléate de sodium vis-à-vis de divers microbes

(1) Ces *Annales*, 34, 1920, p. 287.

(2) Voir, en particulier, *Proceed. of the Soc. f. Exper. Biol. et Medicine*, 22, 1924-1925.

et toxines (bactéridie charbonneuse, bacilles tuberculeux, tétanique, pneumocoque, toxine diphtérique et « toxine » du streptocoque scarlatineux). On sait que, d'après l'auteur américain, l'addition de ricinoléate aux cultures entrave le développement ou supprime leur toxicité; cependant les microbes ou toxines ainsi traités et dépourvus de leur pouvoir pathogène conservent leur pouvoir immunisant. Il était particulièrement intéressant de tenter l'expérience avec les streptocoques, espèce remarquablement peu antigène chez les animaux. Nos premières recherches ont été résumées en partie dans une note antérieure (1), publiée avec MM. Netter et André.

Dans nos expériences nous avons utilisé les cultures de l'échantillon Maurice, 10^{-3} cent. cube de culture en milieu T, âgée de vingt-quatre heures à 37° , tuant le lapin, sous la peau, en un jour et demi à trois jours. Les cultures virulentes étaient mélangées à volume égal avec une solution de ricinoléate de soude à 0,2 p. 100 dans l'eau distillée et l'inoculation à l'animal pratiquée sous la peau, après un contact d'un quart d'heure. L'immunisation du lapin contre l'infection streptococcique expérimentale a pu être souvent obtenue à la suite d'une seule injection de culture de streptocoque ricinoléatée, mais il a fallu employer ici 4,5 cent. cubes de culture (9 cent. cubes du mélange). Les doses moindres se montrent inefficaces. *Les lapins traités dans ces conditions ont ensuite résisté à une inoculation virulente, représentant environ 160 doses mortelles, pratiquée après douze jours.*

Les injections de cultures de streptocoque rendues avirulentes par addition de ricinoléate sont d'ailleurs remarquablement tolérées par le lapin auquel on peut administrer, grâce à cet artifice, aussi bien par la voie veineuse que par la voie sous-cutanée, jusqu'à 10 cent. cubes de culture, voire davantage, en une seule inoculation. On a pu injecter sous la peau jusqu'à 40 cent. cubes de culture en moins d'un mois. Les inoculations peuvent être renouvelées tous les huit jours sans que les animaux traités ressentent le plus souvent de dommage.

Les sérums des lapins qui ont reçu durant plusieurs mois,

(1) C. R. Soc. Biol., 96, 1927, p. 181.

chaque semaine, des doses massives de cultures de streptocoque ricinoléatées, se sont montrés dénués d'action préventive dans les épreuves d'immunisation passive réalisées chez le lapin et la souris. Mêmes résultats avec deux autres échantillons de streptocoque. Néanmoins, l'existence d'anticorps spécifique dans le sérum des animaux ainsi traités a pu être quelquefois décelée *in vitro* par la méthode de la précipitation, en utilisant comme antigène le liquide clair provenant de la centrifugation des cultures du streptocoque en milieu T.

Nos expériences confirment donc pour les streptocoques l'action du ricinoléate de soude établie par Larson. Il y a lieu, en outre, d'insister sur un point particulier. En traitant les lapins par les cultures ricinoléatées, on arrive à faire supporter à certain nombre d'entre eux 100 doses mortelles de culture virulente par exemple, parfois même 500 doses mortelles au moins, mais si l'on poursuit longtemps le même traitement on ne parvient pas à obtenir un sérum doué de propriétés antimicrobiennes. Bien plus, l'injection de cultures vivantes succédant à celle des cultures ricinoléatées chez des lapins déjà vaccinés n'arrive pas davantage à faire apparaître dans le sérum des anticorps protecteurs. L'histoire des lapins suivants mérite à cet égard d'être citée.

3 lapins de 2.270 à 2.500 grammes reçoivent chacun, sous la peau, du 9 février au 12 avril, successivement 1, 2, 4, 6, 8, 10, 10, 10, 10 cent. cubes, en tout 61 cent. cubes de culture de l'échantillon Maurice, ricinoléatée. L'un est saigné dix jours après la dernière injection, l'autre un mois après. Les sérums de ces deux animaux se montrent impuissants à protéger la souris. On continue alors l'immunisation du lapin survivant en employant des cultures vivantes. L'animal reçoit ainsi les 14, 21 et 30 avril et le 23 mai, 1, 2, 2, puis 5 cent. cubes de culture telle quelle. A noter que cette dernière dose représente à elle seule 500 à 5.000 doses mortelles, la culture tuant à 10^{-2} ou 10^{-3} cent. cube ; le lapin est donc *vacciné*. A une saignée d'essai faite douze jours après la dernière injection, le sérum est incapable de protéger les souris à la dose de 10^{-1} cent. cube injectée la veille sous la peau, contre l'inoculation d'une dose mortelle de culture (10^{-3} cent. cube), injectée aussi sous la peau le lendemain. Ce lapin est donc *immunisé sans être assez hyper-*

immunisé pour fournir un sérum actif. Ce point particulier appelle de nouvelles recherches. Quel que soit le résultat de celles-ci, il a semblé utile, en l'absence de résultats plus brillants, et sans attendre davantage, d'attirer l'attention sur les difficultés de l'immunisation antistreptococcique.

LE MÉCANISME DES VARIATIONS DE LA VIRULENCE DES VIRUS HERPÉTIQUES ET HERPÉTO-ENCÉPHALITIQUES

par C. LEVADITI, V. SANCHIS-BAYARRI et L. REINIE.

Ayant entrepris l'étude comparative de plusieurs souches de virus herpétique et les ayant rapprochées du germe herpéto-encéphalitique Carnot (C), isolé en 1920 par Levaditi et Harvier (1), nous avons constaté une série de faits nous paraissant dignes d'être résumés dans le présent mémoire. Ces faits se rapportent :

1° *Aux modifications d'activité pathogène subies par notre souche C, au cours des nombreux passages sur le lapin, réalisés sans interruption depuis 1920;*

2° *Au mécanisme des virulences particulières à chacun des virus herpétique ou herpéto-encéphalitique étudiés dans notre laboratoire.*

Ces virus sont au nombre de trois :

A. — Virus herpéto-encéphalitique C.

Ce virus provient d'un cas d'encéphalite léthargique; il fit l'objet de la plupart des études concernant l'étiologie de la maladie de von Economo, relatées par Levaditi et Harvier (2), et par Levaditi, Harvier et Nicolau (3). Le germe a subi, depuis cinq ans, des modifications profondes de sa virulence. Ces modifications, apparues en dépit des passages répétés pratiqués par voie intra-cérébrale sur le lapin, ont été mentionnées récemment par S. Nicolau (4) dans un travail fait dans notre

(1) LEVADITI et HARVIER. *Ces Annales*, 34, 1920, p. 911.

(2) LEVADITI et HARVIER. *Loc. cit.*

(3) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *Ces Annales*, 36, 1922, p. 26.

(4) NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 95, 1926, p. 190.

laboratoire. Elles se rapportent aux affinités *cornéotrope*, *dermotrope* et *neurotrope* de ce virus.

En ce qui concerne l'*affinité cornéotrope*, nous avons remarqué, dès 1923, que la kératite provoquée par l'inoculation cornéenne de la souche C était plus inconstante et plus fugace, alors qu'au début Levaditi et Harvier constataient que « les lapins, inoculés par voie cornéenne, présentaient, après quarante-huit heures, une kératite des plus intenses, accompagnée de conjonctivite, et mouraient de six à douze jours après l'inoculation. Cette expérience, répétée un grand nombre de fois, a toujours fourni des résultats identiques ». Ultérieurement, il arrivait même que des lapins succombaient d'encéphalite, confirmée histologiquement et par inoculations intracérébrales, alors qu'ils n'avaient présenté nulle trace de lésion cornéenne. Ainsi Nicolau rapporte que sur 13 inoculations à la cornée, pratiquées en 1926 avec la souche C, il y eut « une seule kératite intense, 8 lésions minimales et 4 résultats négatifs. Trois des lapins qui n'avaient offert aucune modification cornéenne sont morts du onzième au douzième jour, avec des altérations typiques d'encéphalite ».

Depuis, plusieurs essais effectués de la même manière ont fourni des résultats identiques.

EXPÉRIENCE I. — Les lapins 709N, 711N, 713N, 714N, 869N, 873N et 890N ont été inoculés, à des dates différentes, depuis décembre 1926, avec notre souche C, par voie cornéenne (inoculation massive d'une émulsion cérébrale très épaisse). Aucun de ces lapins n'a montré de kératite typique; tout au plus ont-ils présenté une légère conjonctivite, accompagnée de blépharite. Voici leur sort ultérieur :

1° *Lapin 709N (inoculation simultanée à la cornée et dans l'encéphale)*. Mort d'encéphalite le quatorzième jour. Lésions intenses avec présence de *Neurocystis herpetis* (1). Passage intra-cérébral pratiqué sur le lapin 825N. Résultat négatif.

2° *Lapin 711N (même inoculation)*. Mort d'encéphalite le sixième jour. Lésions caractéristiques.

3° *Lapin 713N (inoculation cornéenne)*. Mort le vingt-deuxième jour. Absence de lésions. Passages négatifs sur les lapins 912 et 939N.

4° *Lapin 714N (inoculation cornéenne)*. Mort le seizième jour. Absence d'altérations cérébrales. Passage négatif sur le lapin 873N.

5° *Lapin 869N (inoculation cornéenne)*. Mort le treizième jour. Absence de lésions. Passage négatif sur le lapin 964N.

6° *Lapin 873N (inoculation cornéenne)*. Survie.

(1) LEVADITI et SCHOEN. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 96, 1927, p. 959.

7° *Lapin 890 N* (inoculation cornéenne). Mort le onzième jour. Passage positif sur le lapin 969 N.

Ces essais montrent que :

1° *Parmi ces sept animaux, aucun n'a contracté une kératite typique;*

2° *Un seul des cinq lapins inoculés exclusivement à la cornée est mort d'encéphalite (lapin 890 N), après une incubation de onze jours (passage positif).*

Ces expériences, ajoutées à celles relatées par Nicolau, démontrent les changements de virulence subis par la souche herpéto-encéphalitique C, du point de vue de ses affinités cornéotropes.

L'observation de l'animal 709 N est particulièrement intéressante. Cet animal, inoculé simultanément par voies cornéenne et cérébrale, est mort le quatorzième jour avec des lésions encéphalitiques aiguës intenses, mais sans présence de virus dans son encéphale. En effet, un passage effectué sur un autre animal neuf (inoculation trans-cranienne) est resté sans succès. Il est donc possible qu'au cours d'une infection à ultra-virus neurotrope la mort survienne à un moment où les réactions inflammatoires de l'encéphale (réactions à caractères nettement défensifs) aient déterminé une destruction complète des germes inoculés. S'il en est ainsi, il y a lieu d'admettre que ces réactions de défense réussissent parfois à stériliser l'encéphale, tout en occasionnant, par leur localisation et leur intensité, la mort de l'animal. Nous possédons actuellement plusieurs exemples de ces « *neuro-infections mortelles stérilisantes* » (herpès, rage), que l'on pourrait opposer aux « *infections inapparentes* », de Ch. Nicolle. Ici, pullulation du virus sans grand fracas symptomatique et sans que la mort s'ensuive, au lieu que là l'animal succombe à un moment où les réactions de défense réussissent à stériliser le névraxe. Nous reviendrons prochainement sur ce sujet (1).

Du point de vue de l'affinité dermatrope, même changement de l'activité pathogène de notre souche C. Nicolau (*loc. cit.*) relate une expérience comportant cinq lapins inoculés par voie

(1) Des observations analogues (herpès expérimental) ont été relatées par GILDEMEISTER et HERZBERG (*Klin. Woch.*, 6, n° 13, 1927, p. 606) et par LOEWENTHAL (*Klin. Woch.*, n° 40, 1927, p. 1899).

cutanée (méthode de Calmette et Guérin), dont deux seulement ont contracté l'encéphalo-myélite herpétique, ce qui semble indiquer, dit-il, une modification du neurotropisme, apprécié par inoculation cutanée. Deux nouveaux essais ont également abouti à des résultats nuls; les voici :

EXPÉRIENCE II. — a) *Lapin 3347*, inoculé avec une émulsion épaisse de virus C, après épilage et scarification de la peau du flanc. Le troisième jour, léger érythème cutané s'effaçant le cinquième jour. L'animal survit.

b) *Lapin 4667*, inoculé de la même manière. Résultat identique.

Quant aux changements de l'*affinité neurotrope proprement dite*, déterminée d'après l'issue des inoculations intra-cérébrales, nous en parlerons en détail lorsque nous comparerons entre elles les souches dont l'étude fait l'objet du présent mémoire (Cf. page 1297).

B. — Virus herpétique N.

Cette souche provient d'un herpès labial survenant périodiquement chez un sujet âgé de trente ans (*Herpes simplex*). Le 21 décembre 1926, le suc d'une vésicule labiale est inoculé à la cornée du lapin 597N. Le deuxième jour, début de kératite; le quatrième jour, opacification de la cornée; le septième jour, blépharite, conjonctivite, kératite d'intensité moyenne. L'animal meurt le dixième jour. Lésions de méningite à mononucléaires. Passage de cerveau à cerveau sur deux lapins qui succombent d'encéphalite herpétique le cinquième jour. Altérations caractéristiques, présence de *Neurocystis herpetis* (1). Cette souche est entretenue régulièrement, depuis cette date, par des inoculations intra-cérébrales.

AFFINITÉ CORNÉOTROPE. — La souche N, inoculée à la cornée, détermine une kératite térébrante suivie d'encéphalite.

Exemple :

EXPÉRIENCE III. — *Lapin 874N*, inoculé le 27 janvier 1927. Kératite intense le septième jour. L'animal meurt le quatorzième jour avec des lésions mar-

(1) LEVADITI et SCHOEN. *Loc. cit.*

quées d'encéphalite. Passage de cerveau à cerveau sur le lapin 963 N; décès le quatrième jour; altérations cérébrales caractéristiques.

Lapin 850 N. — Même résultat. Mort le dix-huitième jour. Passage positif

AFFINITÉ DERMOTROPE. — L'inoculation cutanée de cette souche déclenche une encéphalo-myéélite mortelle, après une incubation de durée variable.

EXPÉRIENCE IV. — Les lapins 169 et 171 Z sont inoculés avec une émulsion cérébrale épaisse, le 1^{er} mars 1927.

Le lapin 169 Z se paralyse le neuvième jour et succombe le douzième; lésions caractéristiques.

Le lapin 171 Z montre quelques papules cutanées discrètes et meurt le soixante-dixième jour. Altérations cérébrales typiques. Passage positif sur le lapin 609 (mort le sixième jour).

Cette dernière observation est particulièrement intéressante; elle montre, en effet, que le virus herpétique peut se conserver chez le lapin pendant *soixante-dix jours* au moins (Cf. les constatations antérieures de Lefevre de Arric).

L'affinité neurotrope proprement dite sera examinée plus loin.

C. — Souche Bruxelles (B).

Nous devons cette souche à l'amabilité de M. Lefevre de Arric. Elle fut isolée en 1922 d'un herpès labio-nasal accompagné d'angine herpétique et nous est parvenue le 18 janvier 1927. Nous l'avons régulièrement entretenue jusqu'à ce jour par des passages cérébraux (1).

La souche B se comporte, du point de vue de ses affinités cornéotropes et dermatropes, comme un virus extrêmement actif.

a) AFFINITÉ CORNÉOTROPE :

EXPÉRIENCE V. — Les lapins 936 et 938 N sont inoculés, par voie cornéenne, avec une émulsion cérébrale épaisse. Ils font tous deux une kératite térébrante, apparaissant le second jour.

Lapin 936 N meurt le septième jour. Lésions intenses de kératite interstitielle et d'encéphalite. Passage cérébral positif sur le lapin 977 (mort le troisième jour).

(1) Cette souche avait subi 30 passages en 1922, 20 en 1923, 30 en 1924, etc. Le nombre des passages actuels atteint environ 125.

Lapin 938N, mort le septième jour. Altérations cornéennes très étendues et méso-encéphalite. Passage positif sur le lapin 981N (mort le troisième jour).

b) AFFINITÉ DERMOTROPE :

Les lapins 937 et 935N sont inoculés par voie cutanée.

Ils font tous deux une *éruption papuleuse intense* ; les papules sont entourées d'une zone érythémateuse ; desquamation.

Lapin 937N meurt le dixième jour. Lésions de myélite postérieure et d'encéphalite herpétique. Passage cérébral sur le lapin 998N. Résultat positif (mort le troisième jour).

Lapin 935N meurt le treizième jour. Mêmes lésions. Passage positif sur le lapin 118Z (mort le quatrième jour).

Cette souche provoque des réactions cornéennes et cutanées intenses (kérato-conjonctivite et éruption papuleuse), suivies d'encéphalite et d'encéphalo-myélite rapidement mortelles.

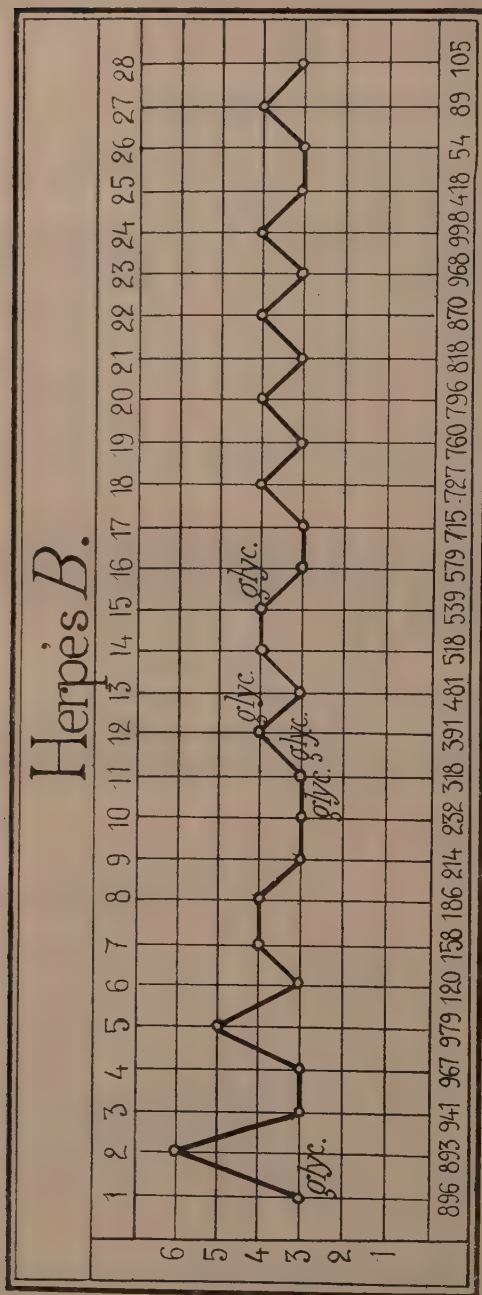
Comparaison des souches C, N et B,
du point de vue de leurs affinités neurotropes,
appréciées d'après l'issue des inoculations intra-cérébrales.

Si l'on examine la virulence des souches C, N et B du point de vue des résultats des inoculations intra-cérébrales, on est conduit à les classer ainsi, *par ordre décroissant de leur activité pathogène* :

- | | | |
|----------------------|---|-------------------------|
| a) Souche B. | } | Herpétique. |
| b) Souche N. | | |
| c) Souche C. | | Herpéto-encéphalitique. |

a) SOUCHE B : 28 passages de cerveau à cerveau ont été pratiqués depuis que cette souche nous est parvenue au laboratoire. Ces passages ont été réalisés, pour la plupart, avec des émulsions cérébrales fraîches. Quelquefois, par suite d'infections intercurrentes, nous avons été obligés de nous servir de l'encéphale glyciné du dernier passage (*Gly*, dans les tableaux ci-après). Les résultats de ces inoculations sont représentés graphiquement dans le *Tracé I*. On y lit en abscisses le numéro du lapin de passage, en ordonnées la durée de la période écoulée depuis l'injection trans-cranienne jusqu'à la mort de l'animal.

Herpès B.



TRACÉ I.

Tracé I. — Passages cérébraux effectués avec la souche herpétique B. En abscisses le numéro de l'animal de passage; en ordonnées la durée de la période écoulée depuis l'inoculation jusqu'à la mort du lapin.

Ce tracé montre que la souche B est extrêmement virulente. En effet, la plupart des animaux sont morts du troisième au quatrième jour, avec une régularité véritablement frappante.

ANIMAUX MORTS	NOMBRE D'ANIMAUX
Le sixième jour	1
Le cinquième jour.	1
Le quatrième jour.	10
Le troisième jour	16
	2
	26

Par ailleurs, l'examen histologique du névraxe a révélé des altérations encéphalitiques d'un caractère extrêmement aigu. En outre des lésions neuroniques spécifiques de l'herpès, on constatait une méningite térébrante, constituée presque exclusivement par des polynucléaires caryolysés (1). Ces altérations rappellent celles que Levaditi et Harvier (*loc. cit.*) ont décrites chez les animaux inoculés, par voie intra-cérébrale, avec leur souche C, animaux qui, par suite de leur sensibilité accusée et de la virulence exagérée de cette souche à l'époque (1920), succombaient parfois dès le troisième jour.

b) SOUCHE N : La virulence de cette souche, évaluée d'après la durée de la période d'incubation et de maladie, est manifestement inférieure à celle du germe précédent.

L'examen du *Tracé II* montre, en effet, qu'au cours d'une série de 24 passages de cerveau à cerveau les lapins sont morts, généralement, entre le quatrième et le cinquième jour (au lieu de trois à quatre jours avec la souche B), ainsi qu'il résulte des données suivantes :

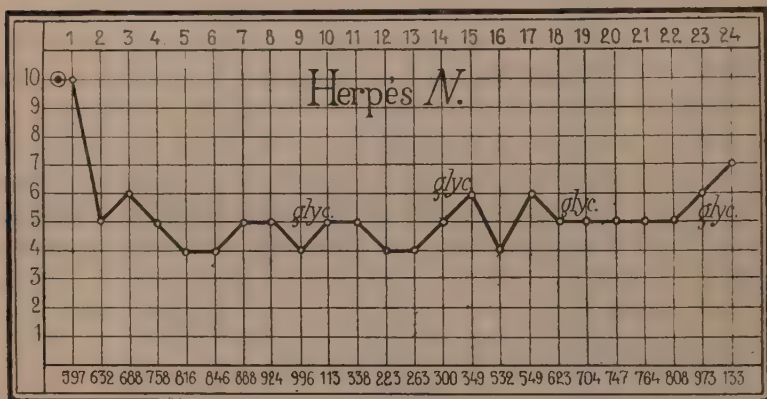
ANIMAUX MORTS	NOMBRE D'ANIMAUX
Le septième jour	1
Le sixième jour	4
Le cinquième jour.	12
Le quatrième jour.	6
	5
	18
	23

(1) Les caractéristiques biologiques et histo-pathologiques de cette souche ont été parfaitement décrites par M. Lefevre de Arric (*Archives internationales de Médecine expérimentale*, 2, 1926, p. 835).

Tracé II. — Passages cérébraux effectués avec la souche herpétique N. Même égende.

L'examen histologique nous a révélé les altérations caractéristiques de l'herpès expérimental et l'absence de cette méningite à polynucléaires constatée chez les lapins inoculés avec la souche B.

c) SOUCHE C : Pareillement aux affinités cornéotropes et dermatotropes dont il a été question précédemment (Cf., p. 1292),



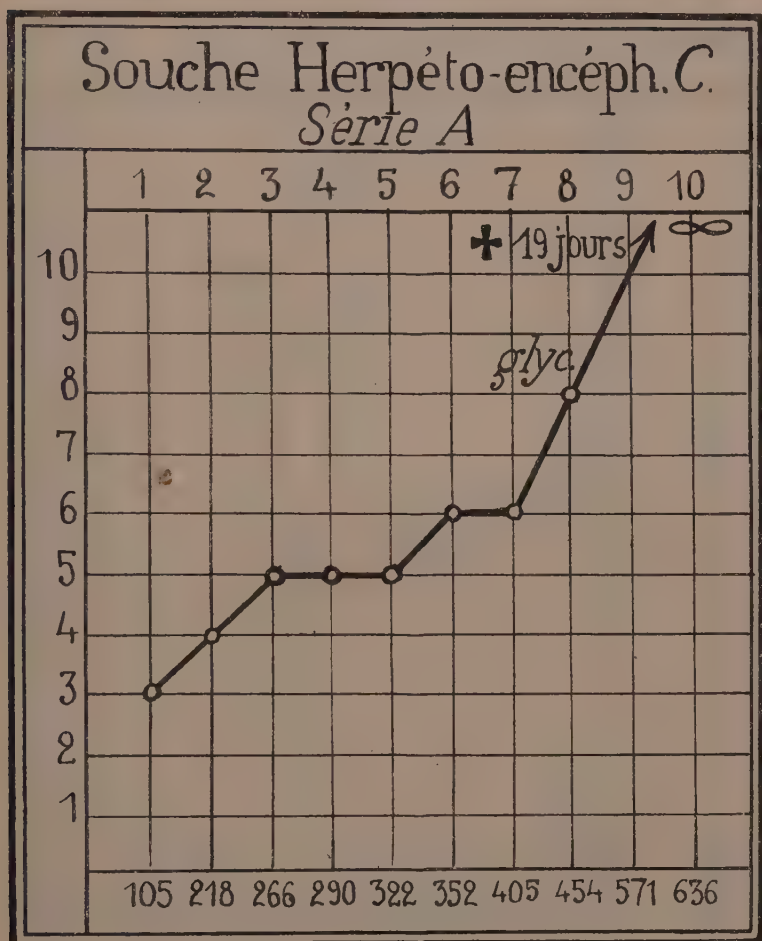
TRACÉ II.

les affinités neurotropes proprement dites de cette souche herpéto-encéphalitique ont subi des modifications profondes. Nicolau a déjà insisté sur cet affaiblissement de l'activité pathogène, se traduisant « par le fait que la période d'incubation est plus longue lorsque le virus est inoculé par voie trans-cranienne ». Ainsi, pour ne citer qu'un exemple, le pourcentage des lapins succombant le septième jour, lequel était de 6 p. 100 en 1920-1921, est devenu de 18 p. 100 en 1925-1926.

Cette atténuation de la virulence ressort nettement des trois tracés résumant l'issue des inoculations cérébrales réalisées au cours de quatre séries de passages récents A, B, C et D.

1^{re} SÉRIE A (cf. Tracé III). — Nombre des passages : 10. La période écoulée depuis l'inoculation intra-cérébrale jusqu'à la mort de l'animal

s'accroît progressivement. De trois jours qu'elle était, lors du passage fait sur l'animal 103, cette durée atteint cinq jours au troisième passage, six jours au cinquième passage, huit jours au huitième passage. Puis la série s'arrête spontanément au neuvième passage. Le lapin 571 meurt, en effet, le dix-neu-

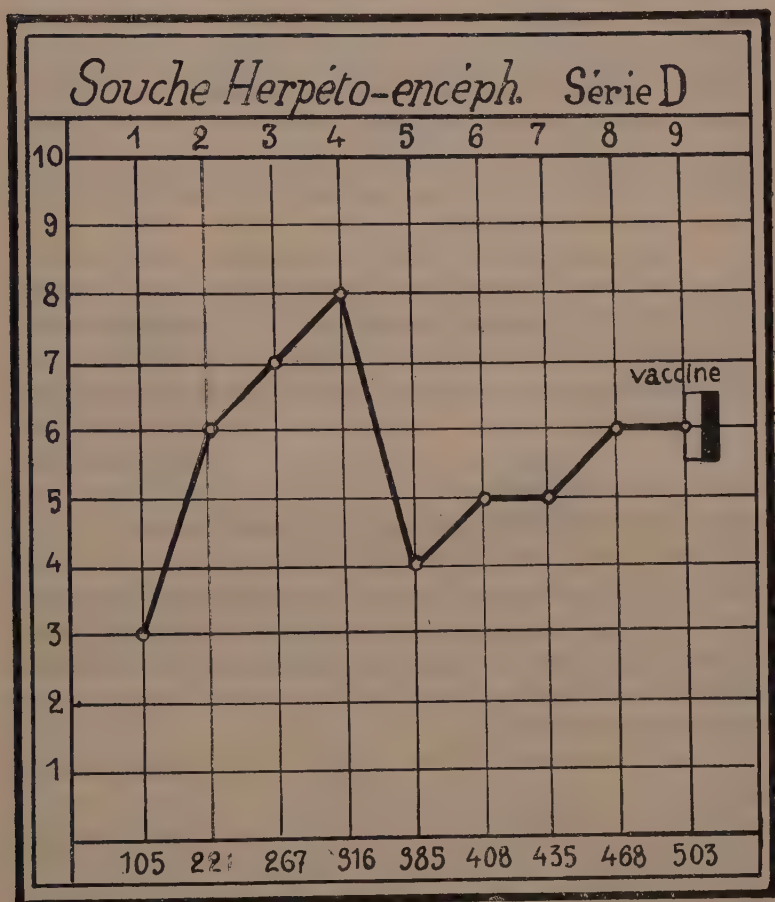


TRACÉ III.

vième jour, mais son cerveau est totalement stérile, quoique atteint de méningite à mononucléaires (une émulsion de ce cerveau, inoculée au lapin 636, se montre avirulente).

Les caractéristiques de l'atténuation de la virulence du virus C au cours de cette série sont : l'accroissement progressif

à cinq jours, puis à dix jours. Finalement, le *lapin 398* du cinquième passage meurt le vingt-cinquième jour, après avoir présenté de la salivation et des troubles d'équilibre (altération chronique d'encéphalite; cellules granulo-adipeuses dans l'hypocampe). Les inoculations faites aux lapins 559 et 560



TRACÉ V.

restent sans effet [ces lapins ne sont pas devenus réfractaires] (1). *Il y eut donc arrêt spontané des passages.*

Reprise de glycérine (lapin 239) et inoculation au lapin 472; celui meurt d'encéphalite le dixième jour. A partir du lapin 313, bifurcation en deux séries B et C.

La série B (en trait) comporte, au total, 30 passages. Le diagramme montre

(1) Ce cas est un nouvel exemple de *neuro-infection mortelle stérilisante*.

une très grande variabilité de la période d'incubation et de maladie, contrastant avec la même période des souches herpétiques *B* et *N*. Cette période varie de quatre jours (exceptionnellement) à sept et dix jours. Néanmoins, cette série de passages ne s'est pas arrêtée, du moins jusqu'à présent.

Série C (en pointillé). Cette série montre les mêmes oscillations capricieuses de la période d'incubation et de maladie; cette période a varié entre cinq et huit jours jusqu'au seizième passage. L'animal du dix-septième passage (lapin 241) meurt le seizième jour avec des lésions hémorragiques de l'encéphale. On suspecte chez lui une *infection spontanée par le neuro vaccin*. Les passages ultérieurs confirment cette supposition. La série est arrêtée.

SÉRIE D (voir Tracé V). — Analogie complète entre cette série et la précédente; ici aussi il y eut *infection spontanée neuro-vaccinale* au neuvième passage.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES TROIS SOUCHES DE VIRUS HERPÉTIQUE ET HERPÉTO-ENCÉPHALITIQUE EXAMINÉES. — Nous sommes donc en présence de trois souches de virus dont l'activité pathogène est profondément dissemblable. La souche *B* offre une virulence très prononcée. La durée d'incubation et de maladie est brève; elle varie entre trois et quatre jours; les altérations encéphaliques sont térébrantes et riches en polynucléaires. La souche *N* est d'une activité moyenne, correspondant à celle de la plupart des germes herpétiques habituellement isolés de l'*Herpes simplex* humain. Quant à la souche herpéto-encéphalitique *C*, elle n'est plus ce qu'elle était au début de son isolement du cerveau d'un sujet atteint de la maladie de v. Economo. Sa pathogénicité s'est fortement atténuée; cette atténuation se manifeste :

1° *Par des changements des affinités cornéotropes et dermotropes*;

2° *Par une grande variabilité de la période d'incubation et de maladie*;

3° *Par le fait que souvent les passages intra-cérébraux s'arrêtent spontanément*;

4° *Enfin, par cet autre fait, que des animaux dont la maladie évoluait lentement ont fini par contracter une infection neuro-vaccinale mortelle*. Cette dernière particularité mérite quelques éclaircissements :

Levaditi et Nicolau (1) ont insisté, dès 1922, sur les *associations entre des ultra virus neurotropes*, en particulier entre la

(1) LEVADITI et NICOLAU. Ces *Annales*, 37, 1923, p. 1.

rage, l'encéphalite herpétique et le neuro-vaccin. Lorsque des animaux inoculés avec un des deux premiers virus font une infection de longue durée, dans un milieu contaminé par le vaccin jennérien (surtout par le *neuro-vaccin*, dont la virulence pour le lapin est fortement accusée), certains de ces animaux contractent l'encéphalite neuro-vaccinale. Levaditi et Sanchis-Bayarri (1) ont insisté récemment sur une autre forme de cette vaccine spontanée (orchite avec généralisation), qu'ils ont dénommée *Rabbit-pox* (par analogie avec le *Cow-pox*). Généralement, ces infections vaccinales spontanées n'apparaissent que si les lapins habitent assez longtemps un milieu riche en germes neuro-vaccinaux. C'est la raison pour laquelle nous n'avons, pour ainsi dire, jamais constaté ces complications neuro-vaccinales chez nos lapins inoculés avec les souches herpétiques virulentes *B* et *N*, alors que ces complications ont apparu à plusieurs reprises chez les animaux infectés avec la souche atténuée *C*.

Mécanisme de la virulence.

Devant ces différences de virulence entre les trois souches de virus, nous nous sommes demandé quelles pouvaient en être les raisons. Deux facteurs, au moins, nous ont semblé jouer un rôle actif dans le mécanisme de ces écarts d'activité pathogène :

- 1° *Le virus*;
- 2° *L'organisme* de l'animal sur lequel on effectue les passages.

1° LE FACTEUR « VIRUS ». Nous avons déterminé la virulence de nos trois souches, d'après le pouvoir pathogène des dilutions progressives.

Technique. — Un poids déterminé d'encéphale frais était finement trituré dans un mortier stérile ; on en préparait une émulsion au 10^e, que l'on clarifiait par centrifugation et que l'on diluait progressivement. 0 c. c. 2 des diverses dilutions étaient inoculées à des lapins par voie intra-cérébrale. Voici les résultats obtenus :

(1) LEVADITI et SANCHIS-BAYARRI. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 97, 1927, p. 371.

Souche B (très virulente).

1/100° : *résultat positif*. Mort de l'animal en cinq jours.

1/1.000° : *résultat positif*. Mort de l'animal en six jours.

1/10.000° : *résultat négatif*.

1/100.000° : *résultat négatif*.

Titre entre 1/1.000° et 1/10.000°.

Souche N (virulente).

1/100° : *résultat positif*. Mort de l'animal en cinq jours.

1/1.000° : *résultat positif*. Mort de l'animal en sept jours.

1/10.000° : *résultat négatif*.

1/100.000° : *résultat négatif*.

Titre : entre 1/1.000° et 1/10.000°.

Souche C (atténuée).

1/100° : *résultat positif*. Mort de l'animal en dix jours.

1/1.000° : *résultat négatif*.

1/10.000° : *résultat négatif*.

1/50.000° : *résultat négatif*.

1/100.000° : *résultat négatif*.

Titre : entre 1/100° et 1/1.000°.

Ces résultats montrent que *la virulence atténuée de la souche C se traduit par la faible activité des dilutions progressives de virus, puisque cette souche ne détermine l'encéphalite, par injection intra-cérébrale, qu'à la concentration de 1 p. 100, alors que les deux souches virulentes B et N agissent même à 1/1.000°*

Toutefois, cette inégalité de l'activité encéphalitogène des dilutions de virus ne nous paraît pas assez marquée pour expliquer suffisamment des écarts tels que ceux constatés, *in vivo*, entre les germes herpétiques B et N.

2° Le facteur « *organisme* ». Si l'on considère le névraxe comme un milieu de culture toujours identique à lui-même (ce qui n'est pas toujours le cas, ainsi que nous le verrons plus loin), on doit s'attendre à ce que les germes herpétiques les plus virulents s'y développent plus rapidement que les souches faiblement pathogènes. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons déterminé la « *vitesse de pullulation* » de nos trois souches dans l'encéphale des lapins inoculés par voie trans-cranienne avec la même dose de chacun d'eux.

technique. — Une série de lapins de poids à peu près égaux étaient inoculés dans l'hémisphère gauche avec 0 c. c. 2 d'une émulsion cérébrale préalablement titrée, provenant d'un lapin mort d'encéphalite herpétique.

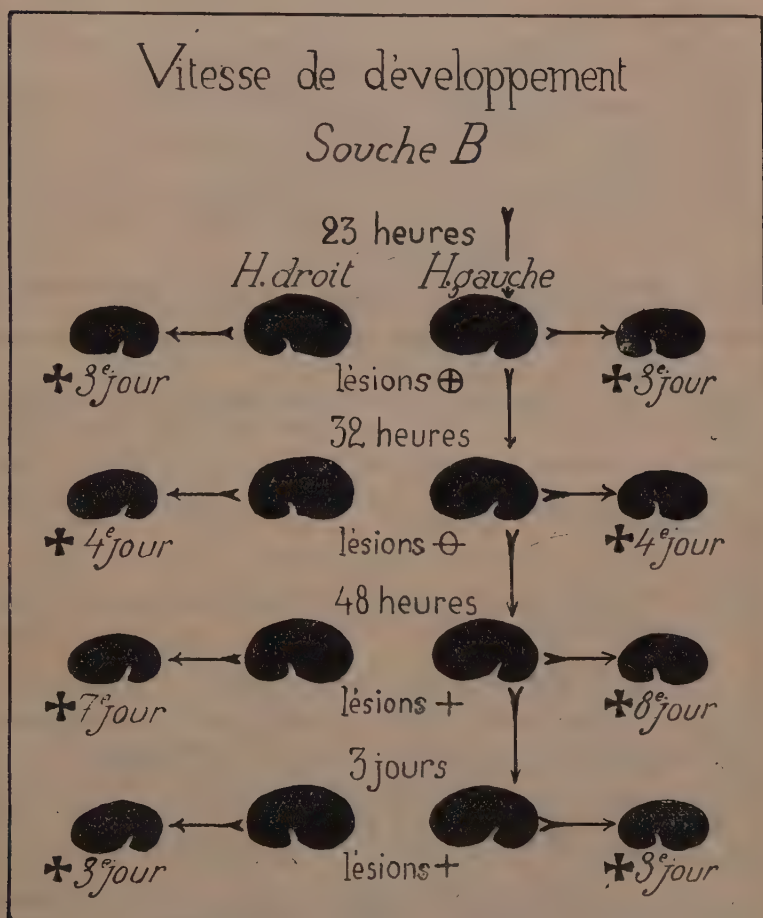


SCHÉMA I.

Ces lapins étaient sacrifiés à des moments divers; on prélevait un fragment d'environ un quart de cent. cube sur chaque hémisphère, fragment qui servait à inoculer d'autres lapins neufs par la même voie. Les résultats de ces inoculations permettaient de préciser la virulence des deux hémisphères, à un moment précis de la période d'incubation et de maladie.

Souche B (très virulente).

LAPIN	SACRIFIÉ après	HÉMISPHERE	LAPIN inoculé	RÉSULTAT	LÉSIONS chez le lapin sacrifié
184 Z.	23 heures.	Gauche √. Droit.	193 Z. 192 Z.	<i>Positif.</i> <i>Positif.</i>	Très légère méningite à mononucléaires.
185 Z.	32 heures.	Gauche √. Droit.	204 Z. 202 Z.	<i>Positif.</i> <i>Positif.</i>	Aucune lésion.
182 Z.	48 heures.	Gauche √. Droit.	206 Z. 205 Z.	<i>Positif.</i> <i>Positif.</i>	Méningite à mono.; manchons périvasculaires.
181 Z.	3 jours (malade).	Gauche √. Droit.	208 Z. 207 Z.	<i>Positif.</i> <i>Positif.</i>	Lésions intenses et caractéristiques d'herpès.

CONCLUSIONS : *Le virus B se développe dans le cerveau dès la vingt-troisième heure; il est présent dans les hémisphères, à un moment où l'animal ne paraît pas malade et où l'encéphale ne montre que de très légères lésions de méningite à mononucléaires.*

Schéma I. — Vitesse de développement névrazique de la souche très virulente B; noir : présence de virus (p. 1307).

Souche N (de virulence moyenne).

LAPIN	SACRIFIÉ après	HÉMISPHERE	LAPIN inoculé	RÉSULTAT	LÉSIONS chez le lapin sacrifié
618 Z.	19 heures.	Droit.	629 Z.	<i>Positif.</i>	Aucune lésion.
619 Z.	27 heures.	Gauche √. Droit.	643 Z. 646 Z.	<i>Positif.</i> <i>Positif.</i>	Légère méningite à mononucléaires.
621 Z.	67 heures.	Gauche √. Droit.	651 Z. 652 Z.	<i>Positif.</i> <i>Positif.</i>	Légère méningite à mononucléaires.
624 Z.	4 jours (mort)	Gauche √. Droit.	662 Z. 660 Z.	<i>Positif.</i> <i>Positif.</i>	Lésions herpétiques intenses.

Schéma II. — Vitesse de développement névrazique de la souche de virulence moyenne N; noir : présence du virus (p. 1310).

CONCLUSIONS : *Le virus N se développe dans le cerveau dès la dix-neuvième heure; il y est présent dans les hémisphères à un moment où l'animal ne paraît pas malade et où l'encéphale ne montre que de très légères altérations de méningite à mononucléaires.*

Souche C (à virulence atténuée).

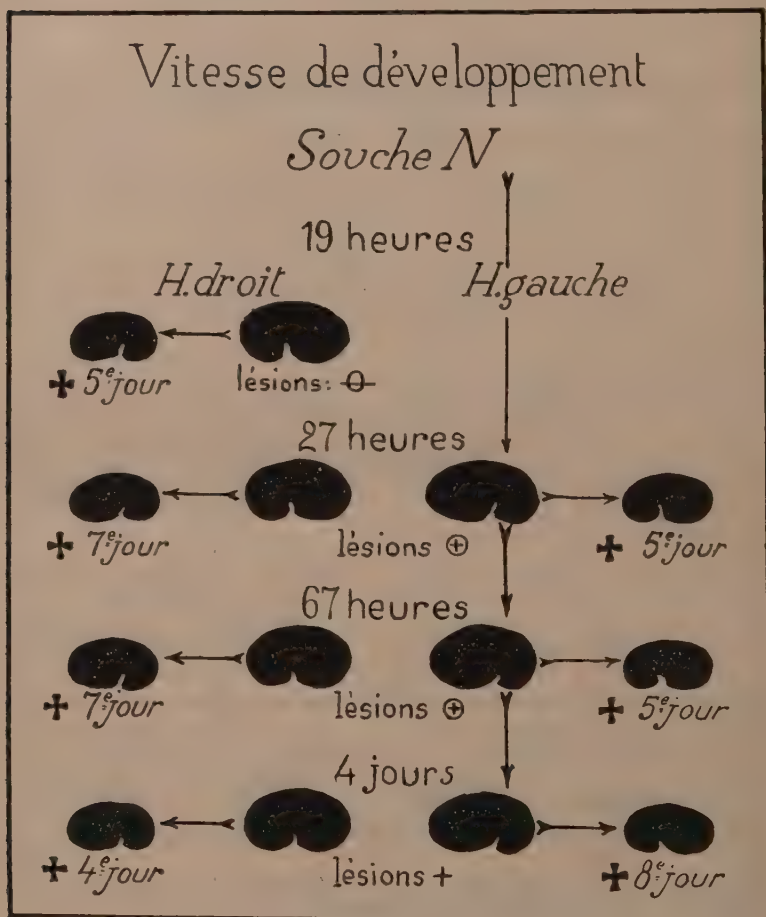
LAPIN	SACRIFIÉ après	HÉMISPHERE	LAPIN inoculé	RÉSULTAT	LÉSIONS chez le lapin sacrifié
234 Z.	24 heures.	Gauche ♀.	247 Z.	Mort le 18 ^e jour sans virus dans l'encéphale, mais avec lé- sions (1) chro- niques. Négatif.	Absence de lésions.
		Droit.	246 Z.		
235 Z.	48 heures.	Gauche ♀.	260 Z.	Négatif. Négatif.	Absence de lésions.
		Droit.	259 Z.		
236 Z.	3 jours.	Gauche ♀.	266 Z.	<i>Positif</i> ; incuba- tion de 10 jours. Négatif.	Légère méningite à mononucléaires.
		Droit.	265 Z.		
237 Z.	4 jours.	Gauche ♀.	271 Z.	<i>Positif</i> .	Lésions herpétiques intenses.
239 Z.	5 jours (malade).	Gauche ♀.	278 Z.	<i>Positif</i> . <i>Positif</i> .	Lésions herpétiques intenses.
		Droit.	277 Z.		
238 Z.	6 jours (malade).	Gauche ♀. Droit.	316 Z.	<i>Positif</i> .	Lésions herpétiques intenses.

(1) Exemple d'infection mortelle stérilisante.

Schéma III. — Vitesse de développement névraque de la souche faiblement virulente C; noir : présence de virus (p. 1311).

Ces trois tableaux, ainsi que les schémas ci-dessus, montrent que la vitesse de développement névraque des souches virulentes B et N n'est pas la même que celle de la souche atténuée C. Alors que les deux premières variétés de germes sont présentes dans les deux hémisphères cérébraux dès la dix-neuvième et la vingt-troisième heure, le virus C n'y apparaît d'une manière constante qu'à partir du troisième jour. La vitesse de pullulation

des diverses souches de virus herpétique dans le névraxe est donc proportionnelle à la virulence de ces souches. Plus un germe herpétique est actif, plus rapide est sa multiplication dans le



SCHEMA II.

milieu de culture représenté par les neurones encéphalitiques. Tout se passe comme si les ultra-virus atténués éprouvaient quelques difficultés à s'adapter aux nouvelles conditions de vie offertes par les cellules nerveuses de l'animal sur lequel on pratique le passage.

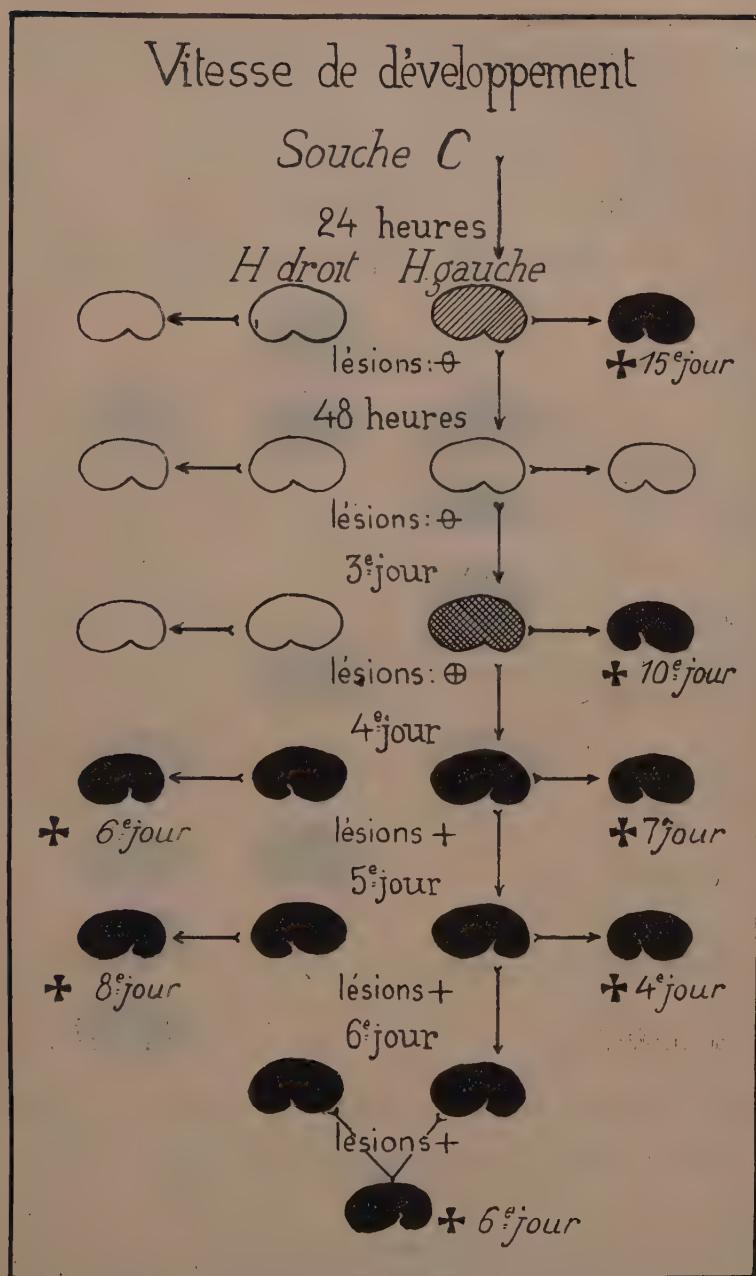
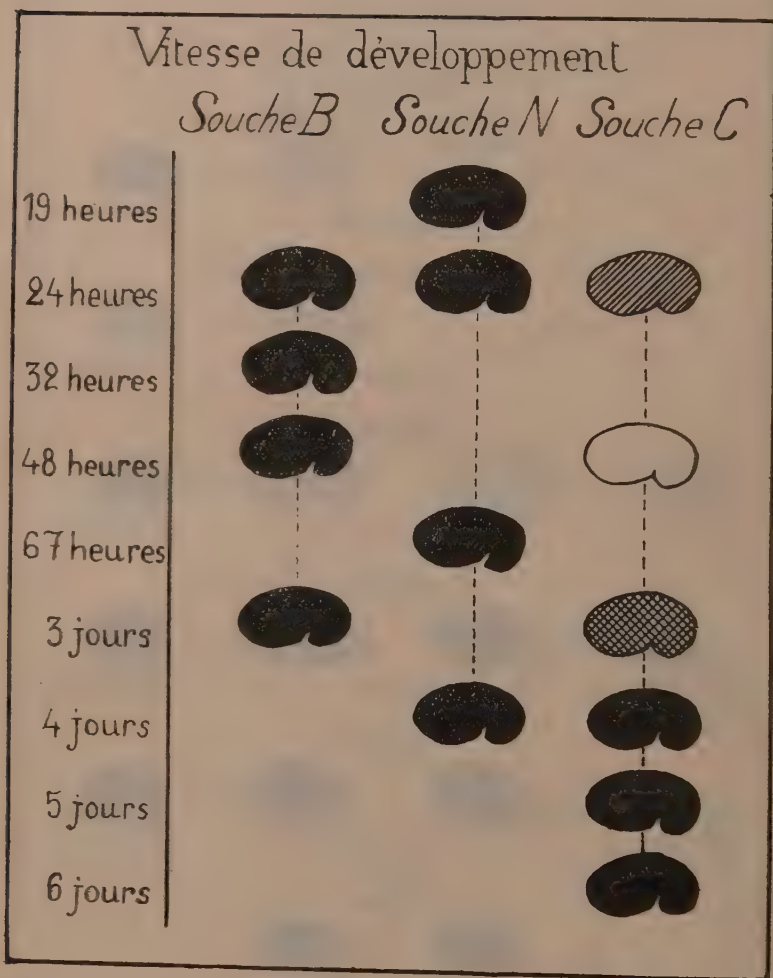


SCHÉMA III.

Or, ces conditions ne sont pas toujours les mêmes. Elles varient suivant la réceptivité plus ou moins grande des lapins, laquelle dépend elle-même de la variété, de la saison, du poids,



SCHEMA IV. — Comparaisons entre les vitesses de développement intra-cérébral des souches B, N et C; noir : présence de virus.

et peut-être aussi des antécédents morbides de l'animal (possibilité de l'encéphalite spontanée provoquée par l'*Encéphalitozoon cuniculi*). Si cette variabilité reste sans effet sur les germes

herpétiques de virulence accusée, à vitesse de multiplication névraque rapide, elle influe, par contre, considérablement l'activité pathogène des souches atténuées. Celles-ci réussissent à pulluler dans le névraxe de certains lapins à réceptivité normale, mais leur multiplication est retardée, voire même arrêtée, chaque fois que l'animal est plus réfractaire. C'est là une des raisons pour lesquelles les passages réguliers des souches à virulence faible donnent des résultats si variables, du point de vue de la durée de la période d'incubation et de maladie; en outre, elle explique l'arrêt spontané de ces passages maintes fois constaté au cours de nos expériences.

CONCLUSIONS : *Les virus herpétique et herpéto-encéphalitique comportent des variétés de virulence inégale. Leur activité pathogène est susceptible d'atténuation en dépit des passages réguliers effectués de cerveau à cerveau chez le lapin. Les souches les plus virulentes offrent une vitesse de multiplication névraque nettement supérieure à la vitesse de pullulation des souches atténuées. La réceptivité inégale des animaux explique la variabilité des résultats des inoculations en série, ainsi que l'arrêt spontané des passages, observés avec les germes herpétiques faiblement pathogènes.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU VIRUS HERPÉTIQUE (SOUCHE MAROCAINE)

(DEUXIÈME MÉMOIRE) [1]

par P. REMLINGER et J. BAILLY.

En 1925, nous avons isolé un virus herpétique marocain fortement neurotrope en inoculant dans le cerveau d'un lapin le liquide d'une vésicule labiale d'un jeune indigène. Après quelques passages les animaux succombaient régulièrement le troisième jour à l'encéphalite spécifique. Nous avons étudié les différentes formes cliniques de la maladie que nous avons pu communiquer au chat et au chien. En plus des modes classiques d'inoculation, nous avons donné l'infection au lapin par voie épidermique, dermique, hypodermique, péritonéale, intra-linguale, intra-testiculaire, intra-veineuse, par instillation conjonctivale et nasale, par ingestion après absorption de bile, etc... Nous avons étudié la répartition du virus dans l'organisme et vu que si l'agent pathogène siège en tous les points du système nerveux central il existe aussi, quoique moins abondamment et moins régulièrement, dans les nerfs périphériques. Nous l'avons décelé dans le sang et dans la salive.

Depuis la publication de ces résultats, nous avons fait quelques autres constatations intéressantes. Nous demandons la permission de les exposer brièvement.

I. — Espèces sensibles.

La sensibilité au virus herpétique du lapin, du cobaye, de la souris, du rat, de certains simiens, de l'homme, est classique.

En outre du chat et du chien, nous avons réussi à transmettre la maladie au pigeon qui passait pour réfractaire, puis à

(1) Ces *Annales*, avril 1926, p. 253.

l'oie et au hérisson qui n'avaient été encore l'objet d'aucune recherche.

Le chat oppose à l'action du virus herpétique une résistance naturelle que nous n'avons pu vaincre qu'en forçant les doses et en inoculant dans le cerveau 1 c. c. 1/2 ou 2 cent. cubes d'émulsion épaisse. Le chien triomphe des infections intracérébrales massives et ne se laisse infecter que par un virus adapté par une dizaine de passages à l'organisme du chat. Au contraire, nous n'avons éprouvé aucune difficulté à transmettre la maladie au pigeon, à l'oie et au hérisson.

ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE DU PIGEON.

OBSERVATION I. — Un pigeon reçoit dans le cerveau quelques gouttes d'émulsion d'encéphale de lapin mort d'herpès. Le neuvième jour, l'animal est trouvé roulé en boule, les yeux mi-clos, la tête rejetée en arrière au point de venir en contact avec la colonne vertébrale. Le cou subit parfois un mouvement de rotation assez prononcé pour amener la pointe du bec en direction de la queue ; par exagération de ce mouvement, l'animal perd subitement l'équilibre, tombe, puis se redresse en s'aidant des pattes et des ailes. Le soir, on note une aggravation rapide des symptômes. La tête est en opisthotonos permanent. Le poids du corps rejeté en arrière n'est maintenu en équilibre qu'au prix de grands efforts. L'animal se tient campé sur ses pattes écartées et s'appuie sur les plumes de la queue épanouies en éventail. Les chutes sont incessantes. Le lendemain (dixième jour), il existe une paralysie des pattes qui restent fléchies ; l'oiseau ne repose plus que par la région du bréchet et par les ailes ouvertes. Le soir, il agonise. Il est sacrifié peu de temps avant la mort naturelle. La substance cérébrale est inoculée dans le cerveau d'un lapin, d'un cobaye et d'un autre pigeon. Le lapin et le cobaye succombent, l'un le quatrième, l'autre le cinquième jour, à une encéphalite herpétique typique. Le pigeon est demeuré indemne.

OBSERVATION II. — Un pigeon adulte est inoculé dans le cerveau en même temps que le précédent. Le neuvième jour, il présente les signes d'une vive agitation. Il effectue des mouvements de manège en reculant et en portant la tête en arrière à chaque foulée. Le soir, les mouvements sont continus et l'animal tourne en cercle de façon incessante. Il est trouvé mort le lendemain (dixième jour). Il est fait avec la substance cérébrale des passages par le cerveau du lapin, du cobaye et d'un autre pigeon. Le lapin et le cobaye présentent le troisième jour les symptômes d'une encéphalite herpétique typique à laquelle ils succombent, l'un le lendemain, l'autre le surlendemain. Le pigeon est demeuré indemne.

OBSERVATION III. — On inocule dans le cerveau de deux pigeons quelques gouttes d'une émulsion de virus herpétique. La petite opération est très bien supportée par les oiseaux qui, jusqu'au quatrième jour, ne présentent aucune particularité. Ce même jour (quatrième), l'un d'eux est trouvé mort ; autopsie négative, passages également négatifs. L'autre pigeon tourne en cercle

et rejette violemment la tête en arrière. Le lendemain (cinquième jour), l'état s'est beaucoup aggravé. La tête est toujours en opisthotonos et l'animal ne se maintient debout qu'en s'arc-boutant d'une part sur les pattes écartées et de l'autre sur les plumes étalées de la queue. Encore tombe-t-il fréquemment et a-t-il les plus grandes peines à se relever. Le sixième jour, le pigeon est entièrement paralysé, les pattes sont fléchies sous le corps qui ne repose plus que sur le bréchet. Il est sacrifié le soir, peu de temps avant la mort naturelle. Un passage par le lapin et par le cobaye : le premier présente le quatrième jour tous les signes d'une encéphalite typique à laquelle il succombe le lendemain. Le cobaye présente des phénomènes identiques avec un retard de trois jours sur le lapin.

Chez le lapin, la forme aiguë à grand fracas et à évolution rapide est loin de constituer la symptomatologie unique de l'encéphalite herpétique. De même chez le pigeon, l'affection peut revêtir une allure lente, chronique. Témoin l'observation suivante :

OBSERVATION IV. — Le 7 avril, on inocule dans le cerveau d'un pigeon adulte après cloutage de la paroi crânienne quelques gouttes de virus herpétique venant du lapin. Le 11 avril (quatrième jour), l'animal se tient en boule, les plumes hérissées. Les pattes sont fléchies et le corps ne repose que par les plumes de la queue et le bréchet. La tête et l'encolure sont à la fois renversées en arrière et déviées à gauche irréductiblement : elles sont animées de mouvements saccadés de flexion brusque. Le 12 avril (cinquième jour), l'état s'est aggravé ; la paralysie est complète ; les pattes n'effectuent plus aucun mouvement, même après une violente excitation mécanique. L'état est stationnaire le 13. Le 14 (septième jour), l'état général est meilleur, l'œil est vif, la tête mobile. La station debout, quoique difficile, est possible ; l'oiseau prend appui sur toute la longueur des tarses, mais au moindre choc il trébuche en avant ou en arrière. 15 avril (huitième jour) : les troubles de l'équilibre sont beaucoup moins graves, la maladie évolue vers la guérison ou vers une rémission. Le 16 avril, la station debout est assurée, l'équilibre parfaitement maintenu. Le vol est possible, à condition de lancer l'oiseau à la main. Le poser s'effectue normalement. Le 17 avril, l'oiseau est trouvé entièrement paralysé, les ailes ouvertes, incapable d'opposer la moindre défense aux excitations. Il agonise. La mort survient le 17 au soir (dixième jour).

Enfin, l'encéphalite herpétique du pigeon est susceptible de se terminer par la guérison comme en témoignent ces deux observations :

OBSERVATION V. — Un pigeon adulte est inoculé par cloutage de la paroi crânienne avec une émulsion de virus herpétique originaire du lapin. Le quatrième jour, il est pris, se tient immobile, le regard inquiet. Par instant, de violentes crises d'excitation éclatent. Elles se manifestent par de rapides mouvements de manège sur un cercle de faible diamètre. Ces déplacements s'effectuent parfois en reculant. On ne distingue cependant aucune paralysie, l'animal s'échappe avec aisance si on l'excite. Le soir, on note une persis-

tance des mouvements de manège aggravés par des contractions cloniques de la tête et du cou. Le cinquième jour, la démarche est devenue titubante et pénible. l'animal est encore debout. Le sixième jour, on le trouve complètement rétabli, il marche avec facilité, s'envole si on cherche à le saisir, mange. Il est resté vivant et bien portant.

OBSERVATION VI. — Pigeon adulte inoculé dans le cerveau le 20 octobre. Aucune particularité jusqu'au 29 (neuvième jour), où on le trouve les yeux clos, la tête rentrée dans le plumage. Il paraît dormir. Si on l'excite il semble s'éveiller, effectue en reculant une ébauche de mouvement de manège, chancelle, se renverse et se redresse aussitôt en s'aidant des pattes et des ailes. Le lendemain (dixième jour), l'état de torpeur s'est accusé et compliqué d'une parésie des pattes. Celles-ci, fléchies sous le corps, ne supportent plus son poids qui se trouve rejeté sur la région du bréchet. L'animal se sert de ses ailes légèrement-ouvertes pour se maintenir en équilibre. Si on le renverse à la main il réussit à se redresser à l'aide des ailes, mais les pattes n'effectuent que de faibles mouvements de défense. De temps à autre il présente des crises au cours desquelles le corps est poussé en avant comme entraîné par le poids de la tête. L'oiseau s'encapuchonne, la nuque vient toucher le sol et l'équilibre est brusquement rompu. La chute a lieu sur le côté ou en avant. L'animal se redresse, chancelle et recommence. 31 octobre (onzième jour) : amélioration sensible. Les crises ont pris fin. L'oiseau se tient immobile et en équilibre. Si on le saisit à la main il se défend avec les pattes, celles-ci ne présentent plus aucun signe de paralysie.

Les jours suivants, l'amélioration se poursuit. Néanmoins le pigeon reste triste, il ne s'alimente plus. 6 novembre (dix-septième jour) : l'animal se cachectise, il se tient en boule, ne mange plus. Même état le lendemain; mort le 8 (dix-neuvième jour). Le pigeon, extrêmement émacié, ne pèse plus que 190 grammes.

L'autopsie ne révèle aucune particularité. Les passages de son cerveau par le lapin demeurent négatifs.

Ainsi, la maladie peut revêtir deux formes : l'une aiguë à grand fracas, à évolution rapide et à terminaison fatale ; l'autre lente, chronique, susceptible de présenter des phases de rémission et pouvant se terminer par la mort ou par la guérison. Les passages de pigeon à pigeon ont toujours échoué. Néanmoins, la faible incubation de la maladie au cours des passages par le lapin et le cobaye n'est pas de nature à faire supposer que le virus herpétique s'atténue en passant par le cerveau de cet oiseau.

ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE DE L'OIE.

OBSERVATION I. — Le 19 janvier, une oie reçoit dans le cerveau après clouage une émulsion de virus herpétique. Le lendemain et le surlendemain l'animal va, vient, boit, mange comme si de rien n'était. Le 22 janvier (troisième jour), l'oie manifeste un peu de tristesse et d'inquiétude, elle ne mange

plus, ne lustre plus son plumage, piétine et par instants ébauche en reculant un mouvement de manège. Le 23 janvier (quatrième jour), l'animal tourne en cercle. La tête et le cou sont animés de secousses cloniques au rythme d'une ou deux par seconde. Un jetage abondant s'écoule des narines. 24 janvier (cinquième jour) : l'état s'est aggravé. Les secousses cloniques de la tête et du cou persistent avec une intensité accrue et se propagent à tout le corps. L'animal fait entendre des claquements des valves du bec comparables, semble-t-il, aux grincements des dents du lapin. On assiste à des crises au cours desquelles l'oie recule en cercle, paraît se défendre avec le bec contre un ennemi imaginaire en poussant de violents cris de détresse. A d'autres moments, elle appuie contre le grillage de la cage la face droite de la tête et du cou et fait de violents efforts pour se pousser en avant. Persistance du jetage.

25 janvier : l'animal est plus calme. Les crises et les secousses cloniques ont cessé mais l'encolure a subi une torsion telle que l'axe du bec est amené dans le plan de symétrie du corps, la pointe dirigée vers la queue. Les claquements des valves du bec, le jetage, l'inappétence persistent.

26 janvier (sixième jour) : la tête et le cou ont repris leur position normale et sont simplement animés de secousses rythmiques. L'animal fait quelques efforts pour boire et manger ; à midi, il est trouvé reposant sur le bréchet, dyspnéique, un liquide séreux abondant s'écoulant du bec et des narines. Une heure plus tard, il est étendu mort. Un passage est effectué par le lapin et le cobaye. Mort d'encéphalite herpétique classique quatre jours plus tard.

OBSERVATION II. — Oie grise inoculée dans le cerveau le 19 janvier en même temps que la précédente. Aucune particularité à noter jusqu'au 22 (troisième jour) où elle est trouvée le corps incurvé en arc de cercle et reposant sur le sol par l'abdomen et le bréchet.

La patte gauche est écartelée en extension forcée, la droite maintenue contractée en flexion sous le corps. Celui-ci est agité de brusques secousses cloniques au rythme de 2 par seconde.

Au cours de ces contractions spasmodiques la tête est brusquement portée vers le flanc droit par l'encolure à la fois rouée et incurvée en sorte que le bec frotte sur le sol par sa pointe.

Par instants, l'animal est pris de violentes mais courtes crises d'agitation se manifestant par des battements d'ailes et des extensions brusques et saccadées du membre gauche, le droit restant fléchi sous le corps. Il en résulte un déplacement rapide sur un cercle de faible diamètre (mouvement de manège à droite).

L'animal est trouvé mort au début de l'après-midi. Le cerveau sert à faire un passage par le lapin et le cobaye. Le lapin présente quatre jours plus tard tous les symptômes d'une encéphalite herpétique à grand fracas à laquelle il succombe le lendemain. Chez le cobaye une encéphalite débute le cinquième jour ; mort le jour même.

OBSERVATION III. — Le 24 décembre, on inocule par cloutage du crâne une petite quantité de virus herpétique dans le cerveau d'une oie. Le 29 décembre (cinquième jour) l'animal continue, comme les jours précédents, à présenter tous les signes de la santé et on croit que l'inoculation l'a laissé indifférent.

A 15 heures, elle paraît de parfaite humeur et lisse ses plumes. Une demi-heure plus tard on la trouve morte, le corps reposant sur l'abdomen et le bréchet, la tête repliée sous l'aile.

Autopsie banale. Il est fait des passages par le lapin (mort le 3 janvier au cinquième jour d'encéphalite herpétique classique) et par le cobaye (mort d'herpès le 4 janvier au sixième jour).

L'oie semble donc très réceptive à l'encéphalite herpétique, puisque trois tentatives ont donné trois succès. Nos animaux ont succombé à des formes très différentes. La symptomatologie de la maladie paraît donc riche. L'intérêt du sujet est loin d'être épuisé. La difficulté de trouver à Tanger des animaux d'expérience nous a malheureusement empêchés de poursuivre cette étude.

ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE DU HÉRISSON.

Les remarquables travaux de Carlos Franca sur la rage du hérisson nous imposaient de rechercher de quelle façon cet animal se comportait à l'égard du virus herpétique.

OBSERVATION I. — Le 7 mars, quelques gouttes d'émulsion de virus herpétique provenant du lapin sont inoculées par cloutage dans le cerveau d'un hérisson mâle. Aucune particularité jusqu'au 12. A cette date l'animal est triste, apathique et se laisse dérouler sans réagir. On le croit pris, mais le lendemain et les jours suivants il paraît complètement rétabli. Le 16 mars, on le trouve couché, triste, aplati, salivant abondamment. Il se laisse dérouler très facilement, ne réagit que faiblement aux excitations mécaniques et présente des mouvements spasmodiques des mâchoires assez comparables à des bâillements. Il est trouvé mort la bave à la bouche le 17 au matin (dixième jour). Autopsie sans intérêt. Aucune trace d'urétrite. Un passage est fait avec le bulbe par le cerveau du lapin et du cobaye. L'un et l'autre présentent le 21 mars, au quatrième jour, tous les symptômes d'une violente encéphalite herpétique à laquelle ils succombent le lendemain.

OBSERVATION II. — Le 9 mars, quelques gouttes d'émulsion de virus herpétique provenant du lapin sont inoculées dans le cerveau d'un hérisson. Aucun symptôme jusqu'au 21 (douzième jour). L'animal présente à cette date un tremblement généralisé et des contractions violentes qui se traduisent par de l'enroulement brusque du corps et le hérissément des piquants. La démarche est lente et vacillante. Le lendemain, l'état s'est peu modifié et on observe toujours la même hésitation de la démarche. Pas de salivation. Mort le 21 (quatorzième jour). Il est fait avec le bulbe un passage par le cobaye. Mort d'encéphalite typique le 29 au sixième jour.

OBSERVATION III. — Hérisson femelle. Inoculé dans le cerveau le 18 mars. L'animal est parfaitement portant le lendemain, mais dès le surlendemain il attire l'attention par de l'incertitude de la démarche, de la tendance à tourner en cercle et par l'indifférence avec laquelle il se laisse prendre en main et examiner. Le 21 (troisième jour) il est trouvé étendu en décubitus latéral, le corps entièrement déroulé. Saisi à la main il ne se met pas en boule. Mis

sur ses pattes il trébuche et reprend bientôt le décubitus latéral. Le 22 mars, il est complètement paralysé. Mort le 23 (cinquième jour).

OBSERVATION IV. — Hérisson femelle. Inoculé dans le cerveau le 18 mars. Présente dès le lendemain tous les signes d'une encéphalite herpétique typique. L'animal, complètement déroulé et ne se défendant plus si on le saisit, présente des mouvements saccadés incessants. Il tourne avec une grande rapidité sur un cercle de faible diamètre, puis, le regard inquiet, la bouche entr'ouverte, il s'arrête, lève lentement et convulsivement la tête et le cou, rejette le poids du corps sur l'arrière-main en ébauchant une sorte de dressement, trébuche et recommence. La commissure des lèvres est souillée par une bave spumeuse abondante. Dyspnée très marquée. Le soir l'animal est trouvé étendu déroulé et très prostré. La tête allongée est secouée de temps à autre par une contraction brusque. La dyspnée persiste et l'animal fait entendre de gros ronchus. Le 22 mars (quatrième jour) il paraît tout à fait rétabli, il n'a plus ni dyspnée, ni agitation, ni paralysie. Il se roule et se hérisse énergiquement si on le saisit. L'affection paraît ainsi passer par une phase de rémission lorsque l'animal est trouvé mort le 22 au soir. Avec le bulbe on fait un passage par le lapin et un autre par le hérisson. Le lapin présente le 23 mars (troisième jour) tous les signes d'une encéphalite violente à laquelle il succombe le lendemain. Le hérisson a présenté de même le 28 mars (sixième jour) du jetage et tous les signes d'une encéphalite à laquelle il a succombé vingt-quatre heures plus tard. Son cerveau a servi à faire par le hérisson un deuxième passage.

OBSERVATION V. — Hérisson femelle. Il reçoit dans le cerveau le 17 mars quelques gouttes d'une émulsion de virus herpétique. Aucune particularité jusqu'au 20. Ce jour-là on trouve l'animal triste, froid, apathique, se laissant facilement dérouler. Le lendemain et le surlendemain il paraît tout à fait remis. Le 24 mars (septième jour) il présente des symptômes identiques à ceux qui avaient été observés le 20. Le 25, il agonise la bave à la bouche. Il est sacrifié. Un cobaye inoculé dans le cerveau avec le bulbe a succombé le 1^{er} avril à un herpès typique.

Ainsi, le hérisson est très réceptif à l'encéphalite herpétique puisque 7 inoculations ont donné 7 succès. L'affection est susceptible de comporter des phases de rémission comparables à celles que Carlos Franca a observées dans la rage. La maladie reprend ensuite son cours jusqu'à la terminaison fatale. La mort peut se produire subitement. Chez le seul mâle qu'il nous a été donné d'observer, il n'a pas été constaté d'urétrite comparable à l'urétrite rabique.

En résumé chez le pigeon, l'oie, le hérisson, comme aussi chez le chat et chez le chien, on retrouve les principaux symptômes de l'encéphalite du lapin : tremblement généralisé, hésitation de la démarche, mouvements de manège, salivation, bâillements, dyspnée, paralysie terminale, etc... Comme chez le lapin, la mort peut se produire subitement.

ENCÉPHALITE HERPÉTIQUE DES JEUNES ANIMAUX.

Les observations qui précèdent montrent que chez le hérisson et le pigeon adultes la symptomatologie de l'encéphalite herpétique est parfois très atténuée; la mort peut survenir alors qu'on n'a pas noté d'autre symptôme qu'un peu de tristesse. Exceptionnelles chez les adultes, les formes frustes semblent chez les animaux jeunes plus fréquentes que les formes typiques.

OBSERVATION I. — Le 10 janvier on inocule dans le cerveau deux pigeons âgés de deux mois. L'un d'eux est pris dès le 13 (troisième jour), il pousse de petits cris plaintifs, la tête rentrée dans les plumes du camail. Il est trouvé mort le 14. On fait avec son cerveau un passage par un lapin: celui-ci meurt le troisième jour d'une encéphalite herpétique à grand fracas. Le deuxième pigeon est pris le 14 (quatrième jour): il se laisse prendre à la main et présente un peu d'incertitude de la démarche. On le trouve mort le lendemain (cinquième jour). Un lapin inoculé avec son cerveau est atteint le quatrième jour d'une encéphalite typique et meurt le cinquième jour.

OBSERVATION II. — Un lapereau de un mois et demi est inoculé le 6 juin dans le cerveau. Il est trouvé mort le 10 (quatrième jour) sans avoir présenté de symptômes appréciables. A peine avait-on remarqué un peu de tristesse la veille. Un lapereau de deux mois inoculé en même temps que le précédent est triste, dyspnéique et grince des dents le quatrième jour. Il meurt le 11 (cinquième jour) sans avoir présenté d'autres symptômes.

OBSERVATION III. — Deux cobayes âgés respectivement de un mois et de quinze jours sont inoculés le 6 juin en plein cerveau avec une goutte d'émulsion de cerveau herpétique. Le premier est pris le 11 (quatrième jour); il est triste, dyspnéique et se tient à l'écart, roulé en boule. Il est trouvé mort le 13 (sixième jour) sans avoir présenté d'autres symptômes morbides. Le second présente à son tour un peu de tristesse et d'inappétence le quatrième jour et succombe le soir même.

Les formes larvées de l'encéphalite herpétique paraissent ainsi déterminées par les qualités du terrain plus que par celles du virus. Le jeune âge des animaux joue un grand rôle. Le virus n'est nullement atténué à la suite de l'évolution d'une forme fruste: les passages par le lapin adulte montrent, en effet, que l'animal contracte l'encéphalite à grand fracas et succombe dans les délais classiques.

II. — Espèces réfractaires.

Nous avons tenté en vain de communiquer l'encéphalite herpétique au cheval, au mulet, à la chèvre, à la poule, au canard, au moineau, à la buse, à la grenouille, à la tortue terrestre, à la tortue d'eau et au cyprin doré.

SOLIPÈDES. — 1° Le 27 janvier un cheval Barbe âgé de quinze ans reçoit dans le cerveau après perforation du pariétal 1 cent. cube d'émulsion de virus herpétique provenant d'un lapin qui vient de succomber à l'encéphalite. Aucun symptôme morbide durant les treize jours qu'a durés l'observation.

2° Le 31 mars un mulet reçoit en plein cerveau 1 cent. cube d'émulsion d'encéphale de lapin mort de l'herpès. L'inoculation est bien supportée et l'animal reste parfaitement portant jusqu'au 30 mai (soixantième jour) où on cesse de l'observer.

3° Un cheval Barbe entier âgé de huit ans reçoit le 14 mai dans l'épaisseur de l'hémisphère cérébral gauche 2 cent. cubes d'une épaisse émulsion de virus herpétique. L'opération le laisse indifférent.

CAPRINS. — Un chevreau et une chèvre sont inoculés par voie transorbitaire avec une émulsion de cerveau de lapin herpétique.

L'opération est très bien supportée, et les deux animaux demeurent en bonne santé.

OISEAUX. — Trois poules reçoivent dans le cerveau après cloutage de la paroi crânienne quelques gouttes d'émulsion de virus herpétique en provenance du lapin; deux autres sont inoculées avec l'émulsion du cerveau d'un pigeon mort d'encéphalite. Toutes sont restées vivantes et bien portantes. Une nouvelle inoculation pratiquée à dose massive trois semaines après la première est également demeurée inopérante.

Trois moineaux communs sont inoculés dans le cerveau avec une émulsion de virus herpétique provenant du lapin. Aucun d'eux ne contracte l'herpès.

Une buse est inoculée de même en plein cerveau sans aucun succès. L'opération, renouvelée un mois plus tard, à dose massive ne détermine pas davantage de réaction.

Trois canards de Rouën inoculés dans le cerveau avec 1/4 de cent. cube de virus herpétique ne manifestent aucun symptôme morbide. L'opération est renouvelée quinze jours plus tard à haute dose sans aucun succès.

REPTILES. — 1° 2 tortues reçoivent dans le cerveau quelques gouttes d'émulsion d'encéphale de lapin herpétique conservé en glycérine depuis deux mois. Elles restent vivantes et bien portantes, alors qu'un lapin témoin succombe à un herpès type.

2° 11 tortues terrestres de tailles variables sont inoculées dans la cavité crânienne avec une haute dose (1/4 à 1/2 cent. cube) d'émulsion herpétique. L'une d'elles succombe le treizième jour sans avoir attiré l'attention par aucun symptôme. Passages par le lapin négatifs. Les autres sont demeurées bien portantes. 1 tortue d'eau a été inoculée de même sans succès.

BATRACIENS. — Quelques gouttes d'émulsion sont injectées dans le cerveau de 4 grenouilles après ponction directe de la paroi crânienne avec l'aiguille de la seringue. Deux mois après l'inoculation, les animaux sont encore vivants et bien portants.

POISSONS. — Quelques gouttes d'émulsion herpétique sont injectées après cloutage dans le cerveau de 4 cyprins dorés. Immédiatement après l'injection, et pendant les quelques heures qui suivent, on observe des troubles graves de l'équilibre vraisemblablement dus à une compression. Ces manifestations s'amendent ensuite et cent soixante jours après l'inoculation les poissons sont encore vivants et bien portants.

Ainsi, chez les poissons, les amphibiens, les reptiles, les essais de transmission de l'encéphalite ont régulièrement échoué. Les animaux à sang froid paraissent donc réfractaires au virus herpétique comme au virus rabique. Chez les animaux à sang chaud, au contraire, certaines espèces réceptives au virus rabique, comme les solipèdes, les caprins, présentent une immunité naturelle, complète à l'égard du virus herpétique.

DISPARITION DU VIRUS DANS L'ENCÉPHALE
DES ANIMAUX RÉFRACTAIRES.

Il nous a semblé intéressant de rechercher combien de temps après l'inoculation le virus herpétique disparaissait dans le cerveau des animaux réfractaires. 5 tortues sont inoculées dans le cerveau avec une émulsion épaisse de virus herpétique et sont sacrifiées à vingt-quatre et quarante-huit heures d'intervalle. La substance nerveuse, prélevée exactement au point inoculé est, chaque fois, émulsionnée dans de l'eau physiologique et injectée dans le cerveau d'un lapin et d'un cobaye. Les animaux inoculés avec l'encéphale des tortues sacrifiées après vingt-quatre, quarante-huit, soixante-douze heures, ont pris l'herpès. Passé ce délai, l'injection est demeurée inopérante. Quelle que soit la façon dont elle s'opère, la destruction du virus herpétique *in situ* est donc loin d'être immédiate, trois jours au moins sont nécessaires pour qu'elle soit réalisée.

III. — Réceptivité du tissu cellulaire sous-cutané.

Malgré de nombreuses observations de contamination des animaux par inoculation du virus herpétique sous la peau, la question de la réceptivité des éléments d'origine mésodermique a été mise en doute. Considérant uniquement la très grande affinité du virus pour les tissus provenant de l'ectoderme (peau, névraxe), on tend parfois à négliger la réceptivité des dérivés du mésoderme et notamment à envisager le tissu cellulaire comme peu sensible, voire même comme réfractaire. L'observation suivante, en dépit des circonstances fortuites qui l'ont provoquée, est de nature à mettre en évidence la fidélité du tissu conjonctif sous-cutané comme voie d'introduction du virus herpétique chez le lapin.

Du 6 au 16 octobre, au cours d'expériences sur l'immunisation antirabique, 21 lapins reçoivent dans le tissu cellulaire de la paroi abdominale chacun 2 gr. 37 de cerveau rabique atténué par l'éther. Cette quantité totale de vaccin a été divisée en quatre doses émulsionnées dans 5 cent. cubes d'eau chacune et

injectées à deux ou trois jours d'intervalle. Le 20 octobre, quatre jours après la dernière inoculation, 4 lapins présentent une paraplégie à évolution rapidement ascendante. Les lapins meurent entièrement paralysés respectivement vingt-quatre, quarante-huit et cinquante heures après l'apparition des premiers symptômes. Un passage est effectué avec l'encéphale de l'un d'eux : mort subite le cinquième jour, la bave à la bouche.

Ce même 20 octobre, 2 autres lapins traités par le virus rabique éthérisé sont trouvés morts, alors que quelques instants auparavant ils n'avaient attiré l'attention par aucun symptôme morbide. Les passages sont positifs : les 2 lapins sont trouvés morts le sixième jour, l'un « empaillé », l'autre la bave à la bouche.

Le 21 octobre, 6 nouvelles paraplégies se déclarent. La mort des lapins survient le lendemain pour 4 d'entre eux, le surlendemain pour les 2 autres. L'affection a évolué comme une paralysie ascendante du type Landry. Il est bien difficile de rapporter ces accidents à la rage : la maladie évolue trop rapidement ; chez les lapins de passage, l'incubation est trop courte.

Le 22 octobre, on observe encore une paralysie ascendante avec terminaison fatale en vingt-quatre heures et 1 cas de mort subite. Le 23, douzième cas de paralysie de Landry, mort en vingt-quatre heures. Le 26, dix jours après la dernière inoculation de virus-éther, 2 nouveaux cas viennent projeter une vive lumière sur les phénomènes observés. 2 lapins présentent, en effet, les symptômes de l'encéphalite herpétique sous sa forme la plus violente et la plus caractéristique. Ils salivent abondamment, grincent des dents, se dressent dans l'attitude du « lapin qui joue du tambour », rejettent violemment la tête en arrière, tombent, se relèvent, s'élancent contre le grillage de leur cage, tombent encore, puis finalement succombent brusquement au cours d'une crise. Le même jour (26 octobre), un lapin inoculé le 22 avec l'encéphale de l'animal mort subitement se met également à présenter tous les symptômes de l'encéphalite herpétique à grand fracas et succombe en quelques heures. Ultérieurement, deux animaux devaient succomber encore. Une enquête aussitôt ouverte et portant sur la collection des cerveaux rabiques et herpétiques conservés en glycérine à la glacière n'a aucune peine à établir que le 12 octobre par suite

de l'étourderie d'un préparateur indigène un cerveau de lapin étiqueté « *herpès type* » a été immergé vingt heures dans l'éther conjointement avec un cerveau marqué « *virus fixe* », émulsionné avec lui dans de l'eau physiologique, puis injecté simultanément sous la peau des 21 lapins d'expérience. Chacun d'eux a reçu ainsi dans le tissu cellulaire 0 gr. 25 de virus herpétique incorporé à 5 cent. cubes d'eau physiologique. 19 animaux ont succombé à l'inoculation. Chez 13, la maladie a revêtu l'aspect de la paralysie ascendante, chez 3 la forme à grand fracas, chez 3 autres la mort s'est produite subitement. Ajoutons que — précaution bien superflue — de nombreux passages de lapin à lapin ont confirmé le diagnostic d'herpès. Etant donné les symptômes présentés par les dernières victimes et les résultats de l'enquête menée à la glacière, ce diagnostic ne pouvait laisser place au moindre doute.

La réceptivité du tissu cellulaire sous-cutané au virus herpétique ressort nettement, croyons-nous, de cet épisode. Celui-ci est, sans doute, passible de quelques objections. C'est ainsi que l'on peut prétendre que notre souche marocaine est particulièrement neurotrope, ou encore qu'au cours de l'injection, sans précautions spéciales de 5 cent. cubes d'émulsion dans le tissu cellulaire, des petits vaisseaux ont été ouverts par lesquels s'est effectuée l'absorption du virus. Même si, théoriquement, on admet que le tissu cellulaire n'est pas réceptif, on est obligé de reconnaître qu'en pratique tout se passe comme s'il l'était.

IV. — Immunisation du lapin contre l'inoculation intracérébrale.

L'un de nous (1) a montré que la vaccination du lapin contre l'inoculation intracrânienne de virus rabique fixe était plus facile à réaliser qu'il n'était classique. Il nous a paru intéressant de comparer l'immunisation du lapin contre la rage et contre l'encéphalite herpétique. Les expériences entreprises peuvent se résumer de la façon suivante :

(1) P. REMLINGER. *Arch. des Inst. Pasteur de l'Afrique du Nord*, juillet 1921, p. 185-192.

1° VACCINATION DU LAPIN PAR INOCULATION SOUS-CUTANÉE. — Nous inspirant des idées reçues sur la non-réceptivité au virus herpétique des tissus d'origine mésodermique, nous avons cru pouvoir inoculer d'emblée dans le tissu cellulaire 20 cent. cubes d'une émulsion centésimale de cerveau de lapin ayant succombé à l'herpès. Les résultats ont été déplorables. Sur 12 animaux ainsi traités, 8 ont, du huitième au treizième jour, succombé à l'herpès et 4 seulement se sont trouvés à même de poursuivre leur immunisation. Deux d'entre eux, après avoir reçu respectivement sous la peau en 7 et en 12 injections un cerveau et deux cerveaux et demi, sont morts avant d'avoir été éprouvés sans que les passages aient fourni la preuve qu'ils avaient succombé à l'herpès. Un onzième lapin, ayant reçu du 3 octobre 1925 au 28 février 1926, en 16 injections, 3 cerveaux et demi de lapins herpétiques, est éprouvé le 3 mars par voie intracérébrale et meurt d'herpès le 8 avec un simple retard de vingt-quatre heures sur le témoin. Un dernier lapin ayant reçu aux mêmes dates les mêmes quantités de cerveaux est également éprouvé le 3 mars et résiste à l'infection. Successivement éprouvé les 20 mars, avril, juin, juillet, août, septembre, octobre, il n'a jamais présenté le moindre symptôme morbide.

2° VACCINATION DU LAPIN PAR VOIE INTRADERMIQUE. — Les expériences ont porté sur 17 lapins. Ils recevaient chaque fois dans le derme, en 4, 6 piqûres de 0 c. c. 25 à 3 cent. cubes d'une émulsion épaisse de virus herpétique. 10 sont morts d'herpès après 1, 2 ou 3 inoculations, 3 autres ont succombé après 3 et 5 inoculations, avant d'avoir été éprouvés, à une affection dont les passages n'ont pas permis d'établir la nature herpétique. 3 lapins après avoir reçu dans le derme, du 4 septembre 1925 au 5 mars 1926, en 17 inoculations, 6 c. c. 5 d'émulsion herpétique épaisse ont été éprouvés dans le cerveau le 8 mars et ont succombé à l'herpès le 16, après un simple retard de quarante-huit heures sur les témoins. Même résultat chez un lapin ayant reçu, du 3 octobre 1925 au 15 avril 1926, 20 cent. cubes d'émulsion en 23 inoculations. Il est éprouvé le 20 avril et meurt d'herpès avec un retard de quarante-huit heures sur les témoins. Un quatorzième lapin reçoit, du 27 octobre 1925 au 16 juin 1926, 51 cent. cubes d'émulsion herpétique en 35 inocu-

lations. Eprouvé dans le cerveau le 19 juin, il résiste à l'herpès, mais, éprouvé à nouveau le 20 juillet, il succombe le septième jour (passages positifs). Un quinzième animal reçoit dans le derme, du 14 octobre 1925 au 16 juin 1926, 52 cent. cubes d'émulsion de cerveau herpétique en 36 inoculations. Il est éprouvé dans le cerveau le 19 juin et le 20 juillet et résiste. Eprouvé une troisième fois le 20 août il présente, seize jours plus tard, avec un retard de douze jours sur le témoin, les premiers symptômes d'un herpès type et meurt en trois jours. Enfin un dernier lapin reçoit dans le derme, du 4 septembre 1925 au 5 mars 1926, 6 c. c. 5 d'émulsion épaisse de virus herpétique en 17 inoculations. Il est successivement éprouvé dans le cerveau le 8 mars, puis les 20 mars, avril, juin, juillet, août, septembre, octobre. Il est demeuré vivant et bien portant.

En résumé, nous avons, en inoculant d'emblée dans le derme ou sous la peau du virus herpétique non atténué, observé une très forte mortalité. Chez les lapins ayant résisté à cette sévère épreuve, l'immunité contre l'inoculation intracérébrale de virus s'est établie lentement, imparfaitement et irrégulièrement. Nous voyons, en effet, un lapin ayant reçu dans le derme la dose très forte de 20 cent. cubes d'émulsion, en 23 inoculations, succomber à l'herpès avec un simple retard de quarante-huit heures sur le témoin. Un autre animal n'ayant pas reçu moins de 51 cent. cubes d'émulsion en 35 inoculations résiste à une épreuve intracérébrale, mais succombe à une deuxième pratiquée un mois plus tard. Un troisième ayant reçu la dose énorme de 52 cent. cubes en 30 injections résiste à deux épreuves intracérébrales et succombe à une troisième. Finalement, c'est chez deux lapins seulement vaccinés l'un par voie sous-cutanée, l'autre par voie intradermique, que nous avons pu obtenir une solide immunité. Question de virus sans doute, la difficulté avec laquelle nous avons obtenu celle-ci fait contraste avec la facilité avec laquelle elle a été réalisée dans les expériences d'autres auteurs. En l'absence de témoins, il est difficile d'établir la part qui revient dans cette immunité à l'injection de virus herpétique sous la peau ou dans le derme et à son inoculation périodique dans le cerveau au cours des épreuves. Peut-être la vaccination locale si heureusement mise en lumière par les travaux de M. Besredka est-elle susceptible de trouver ici une nouvelle

application. Quoi qu'il en soit, bien que plus difficile à réaliser que la vaccination contre la rage, la vaccination du lapin contre l'encéphalite herpétique paraît être obtenue dans des conditions assez semblables et il est possible de trouver là, entre les deux virus, une nouvelle analogie.

V. — Conclusions.

1° A la liste des espèces sensibles au virus herpétique : lapin, cobaye, souris, rat, certains simiens, hommes, il convient d'ajouter, en plus du chat et du chien, le pigeon, l'oie, le hérisson ;

2° Le cheval, le mulet, la chèvre, la poule, le canard, le moineau commun, la buse, la grenouille, la tortue terrestre, la tortue d'eau, sont réfractaires à l'inoculation intracérébrale du virus herpétique ;

3° Chez les animaux réfractaires, la disparition du virus introduit par inoculation au sein de la substance cérébrale n'est pas immédiate. Chez la tortue terrestre, un délai de trois jours est nécessaire ;

4° L'affinité du virus herpétique pour les tissus dérivés de l'ectoderme est loin d'être exclusive. Le tissu cellulaire sous-cutané, en particulier, constitue, en dépit de son origine mésodermique, une bonne voie d'introduction du virus ;

5° La vaccination du lapin contre l'inoculation intracérébrale de virus herpétique est possible quoique assez difficile à réaliser. Elle s'établit dans des conditions assez analogues à celles de l'immunisation du lapin contre l'inoculation intracérébrale du virus rabique. Il y a là une nouvelle analogie entre les deux virus.

ESSAIS D'IMMUNISATION AVEC LE BCG CALMETTE-GUÉRIN

par le professeur M. D. ARAO IMAMURA
et le Dr MICHIIHIKO TAKAHASHI.

*(Clinique spéciale de la tuberculose pulmonaire
de l'Ecole de Médecine d'Osaka.)*

L'un de nous, A. Imamura, a été désigné lors de la dernière réunion de l'Association Japonaise de la tuberculose pour présenter à sa cinquième réunion (1927) un rapport sur la valeur prophylactique des vaccins antituberculeux. Certaines critiques concernant le plus intéressant d'entre eux, le BCG, devant y être rapportées, nous avons étudié le pouvoir immunisant d'une souche de BCG remise au professeur K. Shiga par le professeur A. Calmette.

Cette souche, reçue en octobre 1926, a été entretenue depuis lors dans notre laboratoire sur pomme de terre-bouillon glycéринé, et des cultures de un mois, du troisième au sixième passage, ont été utilisées pour la vaccination des cobayes. Par les résultats de nos expériences, on peut apprécier les propriétés du BCG utilisé en France pour la prévention de la tuberculose dans l'espèce humaine.

ANIMAUX : Nous avons utilisé, dans nos expériences, de jeunes cobayes ne réagissant pas à l'intradermo-tuberculation d'épreuve.

VACCINATION : Nous avons injecté aux animaux, par voie intraveineuse, l'émulsion en eau physiologique d'une culture de BCG sur pomme de terre-bouillon glycéринé, âgée d'un mois.

Tous les cobayes vaccinés furent éprouvés par injection intradermique de tuberculine (0 c. c. 1 de tuberculine à 20 p. 100).

Résultats de la vaccination.

NUMÉROS de l'expérience	NOMBRE de vaccinés	CORRÉLATIONS	SENSIBILITÉ tuberculinique	IMMUNITÉ contre le bacille tuberculeux virulent	DOSES DE BCG INJECTÉES	INJECTION du bacille tuberculeux virulent	SACRIFIÉS au bout de jours
1 . . .	6	6	+	+	20 milligr.	En 6 points.	40 et 100
2 (a) . .	7	6	+	+	10 milligr.	0 milligr. 01 en 1 point.	40 et 100
2 (b) . .	4	5	+	+	10 milligr.	En 6 points.	40 et 100
3 (a) . .	5	5	+	+	5 milligr.	0 milligr. 01 en 1 point.	40
3 (b) . .	3	3	+	+	5 milligr.	0 milligr. 01 en 1 point.	40 et 100
3 (c) . .	6	6	+	+	5 milligr.	En 6 points avec souches M. et I.	50
4 . . .	9	7	+	+	1 milligr.	En 6 points.	50 et 70
5 . . .	7	7	+	+	0 milligr. 1	En 6 points.	50 et 70
6 . . .	4	5	+	+	0 milligr. 01	En 6 points.	50 et 70
7 . . .	4	4	—	—	0 milligr. 001	En 6 points.	50 et 70
8 (a) . .	5	4	+	+	Tué à 80°, une heure, 5 milligr.	En 6 points.	35 et 70
8 (b) . .	4	4	—	—	10 milligr. sous-cutané.	En 6 points.	35 et 70
9 (a) . .	4	4	—	—	Tué à 100°, deux heures, 5 milligr.	En 6 points.	32
9 (b) . .	4	4	—	—	10 milligr. sous-cutané.	En 6 points.	32
10 . . .	17	5	—	—	Doses diverses de BCG inoculées pour éprouver la virulence.		

INOCULATION D'ÉPREUVE. — Un mois après la vaccination, des cobayes vaccinés et des cobayes neufs furent inoculés sous la peau avec une souche *B* de bacille virulent humain, sauf dans l'expérience 3 (*c*) où on utilisa les souches virulentes *M* et *I*.

0 milligr. 01, 0,001, 0,0001, 0,00001, 0,000001, 0,0000001 d'une culture de trois semaines sur bouillon glyciné furent inoculés en même temps, en six points différents, sous la peau du ventre des cobayes.

Ce procédé d'injection fut employé dans toutes les expériences, sauf dans les expériences n° 2 (*b*), n° 3 (*a*) et n° 3 (*b*), dans lesquelles une seule dose de bacille virulent humain fut inoculée sous la peau de la face interne de la patte postérieure.

OBSERVATIONS ET AUTOPSIES. — Nous avons étudié : 1° la réaction précoce de la peau vis-à-vis des bacilles tuberculeux injectés; 2° l'état réfractaire aux points inoculés avec des doses relativement faibles; 3° les modifications pathologiques de la peau inoculée avec des doses diverses. Après des laps de temps variables à partir de l'inoculation d'épreuve, les animaux vaccinés et non vaccinés furent sacrifiés.

Nous avons comparé, macroscopiquement et microscopiquement, les lésions tuberculeuses de divers organes des animaux vaccinés avec celles des animaux témoins. Les résultats de cette comparaison peuvent être résumés ainsi :

1° La sensibilité à la tuberculine est apparue chez les cobayes vaccinés avec 0 milligr. 01 (ou plus) de BCG. Plus la dose de BCG employée est élevée, plus la sensibilité est manifeste; au contraire, chez les cobayes inoculés avec du BCG *mort*, la réaction tuberculinique n'est pas constamment positive;

2° Aux points inoculés avec 0 milligr. 01 de bacilles virulents, les modifications pathologiques se sont produites plus tôt chez les animaux vaccinés que chez les témoins, c'est-à-dire que l'animal vacciné présente une certaine sensibilisation aux fortes doses de bacilles virulents;

3° Aux points d'inoculation de petites doses de bacilles tuberculeux virulents, l'état réfractaire est manifeste chez les cobayes vaccinés;

4° Les modifications pathologiques de la peau inoculée sont

moins accusées et ont plus de tendance à la guérison chez les cobayes vaccinés que chez les animaux témoins;

5° Les lésions tuberculeuses des ganglions lymphatiques et des organes sont moins marquées chez les cobayes vaccinés que chez les témoins;

6° Le pouvoir immunisant du BCG vivant, aux doses de 0 milligr. 01 et plus, est manifestement démontré par nos expériences;

7° Chez les cobayes inoculés avec le BCG *mort* ou avec le BCG vivant, à des doses de 0 milligr. 001 et au-dessous, aucune immunité n'apparaît;

8° La virulence du BCG vivant, expérimenté dans notre laboratoire, s'est montrée remarquablement faible pour le cobaye.

SUR L'IMMUNITÉ
DES COBAYES VIS-A-VIS DE L'INFECTION ENTÉRALE
PAR LE BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN
APRÈS ADMINISTRATION INTRAGASTRIQUE
DE BCG CALMETTE-GUÉRIN,

par le Dr KIYOSHI SATAKE.

*(Clinique de la tuberculose pulmonaire
de l'Ecole de Médecine d'Osaka.)*

L'auteur a fait des recherches expérimentales en vue de déterminer : 1° les modifications anatomiques révélant une infection intestinale positive après administration d'une dose donnée de bacille humain, et 2° si l'administration du BCG, par voie gastro-intestinale, confère aux animaux un certain degré d'immunité vis-à-vis de l'introduction ultérieure, par la même voie, de la souche virulente,

EXPÉRIENCE I (témoin).

a) Pour l'introduction des bacilles virulents dans l'estomac, on a injecté une émulsion directement à travers la paroi abdominale, au moyen d'une seringue munie d'une aiguille du calibre de 1/5 de millimètre;

b) L'émulsion bacillaire a été préparée avec une culture de trois semaines de la souche Aoyama B (type humain), à raison de 1 milligramme pour 0 c. c. 5 d'eau physiologique pour un cobaye de 200 grammes. Une dose *unique* a été administrée à chaque animal;

c) *Constatactions faites chez les animaux après injection de bacilles vivants* : aucun trouble n'a été observé immédiatement après l'injection. Par la suite, deux animaux furent sacrifiés chaque semaine et soigneusement examinés :

1° Le point d'inoculation au niveau de la paroi abdominale et gastrique guérit complètement et sans laisser de traces;

2° On trouve une petite quantité de liquide séreux dans la cavité péritonéale. Aucun signe de péritonite. Dans l'ensemble, on ne remarque rien d'anormal sur la face séreuse de l'intestin;

3° Au contraire, on observe des modifications progressives dans les ganglions mésentériques et la rate, se traduisant par l'augmentation de volume et l'hyperémie. C'est surtout au niveau des ganglions duodénaux que les lésions sont le plus marquées. Ces ganglions duodénaux, qui sont logés dans le mésentère du duodénum, au milieu de tissu graisseux et contre la portion terminale du pancréas, sont normalement de la dimension de la moitié d'un grain de riz, très minces et semi-transparents; ils sont à peine reconnaissables à l'œil nu. Ils sont au nombre de 3 ou 4 et leur localisation est généralement fixe. Chez les cobayes, les produits de digestion et d'absorption du contenu intestinal affluent en grande partie au duodénum, et l'émigration de leucocytes à travers la muqueuse intestinale est au maximum à ce niveau, de sorte qu'ils offrent vraisemblablement au bacille tuberculeux la porte d'entrée la plus favorable. En fait, ces ganglions commencent à grossir après la deuxième semaine qui suit l'injection, atteignent la dimension d'un grain de maïs, et même d'un haricot après la troisième semaine. Ils augmentent en même temps d'épaisseur et peuvent être facilement distingués du tissu environnant. En raison de ces constatations, l'auteur pense être en droit de considérer les modifications typiques de ces ganglions comme une preuve du succès de l'infection intestinale, de préférence aux lésions des autres ganglions ou de la rate. Les modifications histologiques des ganglions à la troisième semaine sont analogues à la transformation tuberculeuse des ganglions lymphatiques en général, avec présence de bacilles.

d) Les animaux utilisés étaient exclusivement de jeunes cobayes pesant environ 200 grammes. Chez des animaux plus âgés, les ganglions auraient pu présenter une sensibilité différente à l'infection, comme l'a démontré Hesse; de plus, la confusion avec une infection due à des parasites accidentels est moins à redouter chez les jeunes animaux.

c) Avant l'expérience, tous les animaux furent éprouvés à l'intradermo-réaction tuberculinique pour éliminer la possibilité d'une infection accidentelle. Cette réaction est devenue positive à la fin de la deuxième semaine après l'injection intragastrique de bacille virulent, son intensité augmentant sensiblement dans la suite.

EXPÉRIENCE II (BCG).

Les animaux utilisés sont des cobayes de 200 grammes comme dans l'expérience précédente.

Un premier groupe est vacciné avec 1 milligramme de culture de BCG âgée d'un mois. Un deuxième groupe avec 5 milligrammes de la même culture émulsionnée dans 0 c. c. 5 d'eau physiologique.

La souche de BCG qui a servi à cette expérience est la même que celle employée par Imamura et Takahashi dans notre laboratoire. Même procédé d'injection que celui décrit précédemment :

1° L'intradermo-réaction, pratiquée un mois après la vaccination, fut inconstamment positive. La plupart des cobayes présentèrent une réaction douteuse ; pour certains, elle fut complètement négative. Même les réactions positives sont faibles.

2° Ganglions duodénaux chez les cobayes vaccinés : quoiqu'ils paraissent plus ou moins augmentés de volume, on n'a pas observé de différence notable avec les ganglions normaux. Microscopiquement, légère hyperémie et prolifération du tissu interstitiel et du parenchyme. On n'a jamais rencontré de tubercules typiques ni de bacilles.

Au bout d'un mois, seconde inoculation de tous les animaux avec un milligramme de culture virulente de trois semaines, de Aoyama B. Trois semaines après, tous les animaux furent sacrifiés et examinés.

a) Intradermo-réaction légèrement positive chez tous les animaux du premier groupe ; mais, dans le second groupe, pas de cas manifestement positifs.

b) Les ganglions duodénaux ne sont pas augmentés de volume, même après trois semaines. Chez certains animaux,

les ganglions semblent avoir augmenté de volume, mais on n'observe pas de modifications typiques. Seul chez le cobaye n° 77 du premier groupe un ganglion atteint la dimension d'un grain de maïs.

L'examen histologique révèle, d'une façon générale, une prolifération du parenchyme de la glande et la production sous-corticale de follicules secondaires. De plus, quoiqu'on puisse reconnaître quelques modifications inflammatoires avec légère hyperémie, on n'a jamais pu retrouver aucune lésion tuberculeuse, alors qu'elles étaient constantes dans l'expérience I.

Par exception, on a trouvé quelques infiltrations formées de petits amas de cellules épithélioïdes entourées de cellules rondes dans les ganglions un peu hypertrophiés des n°s 76 et 77.

Il est à noter que, dans aucun des animaux du second groupe qui a reçu la plus forte dose (5 milligrammes de BCG), on n'a pu découvrir une apparence de tubercule, la seule modification étant la prolifération du parenchyme ganglionnaire.

Ces expériences montrent qu'il est possible d'immuniser les animaux contre l'infection entérale par le bacille tuberculeux virulent type humain, en les traitant au préalable avec une dose appropriée de BCG, bien que la vaccination par le BCG elle-même donne une intradermo-réaction tuberculinique négative ou faiblement positive.

EXISTENCE DE LA MÉLIOIDOSE EN COCHINCHINE
ÉTUDE DE L'AGENT ÉTIOLOGIQUE :
***BACILLUS PSEUDO-MALLEI* (WHITMORE, 1913) :**
***BACILLUS WHITMORI* (STANTON ET FLETCHER, 1923) (1),**

par R. PONS.

Stanton et Fletcher ont dénommé mélioi-dose (de *μηλις* qui désignait une maladie voisine de la morve) une affection observée au Siam et aux Etats malais, caractérisée par une septicémie avec localisations : au système lymphatique, au foie, au poumon, et individualisée en 1912 par le colonel Whitmore à Rangoon par la découverte de l'agent étiologique *bacillus pseudo-mallei*.

Le plus grand nombre des malades observés par Whitmore et Krishnaswami étaient des morphinomanes ayant présenté, au début de leur affection, des abcès aux lieux d'injection et chez lesquels Whitmore considérait l'aiguille comme le vecteur du virus, raison pour laquelle il désignait la maladie *septicémie des morphinomanes* ; dans quelques cas cependant, superposables aux précédents aux points de vue symptomatique, anatomo-pathologique et bactériologique, le malade n'avait été l'objet d'aucune piqûre.

Un an plus tard (1913), à Kuala Lumpur, Fletcher eut l'occasion d'étudier une épizootie survenant chez les petits animaux de laboratoire ; la maladie, dont tous les cas étaient mortels, était caractérisée par du jetage oculo-nasal auquel faisaient suite des adénites, des abcès spléniques et pulmonaires. Le germe en cause fut isolé et considéré comme identique à *b. mallei* jusqu'en 1917, époque à laquelle, à l'occasion d'une épidémie de même nature survenant simultanément chez l'homme et chez les animaux de laboratoire, ces souches furent reprises, étudiées plus attentivement et identifiées au germe décrit par

(1) Mémoire reçu en septembre 1926.

Whitmore à Rangoon en 1912. Les formes observées chez l'homme au cours de cette petite poussée épidémique ont été particulièrement graves et à évolution rapidement mortelle, la symptomatologie ne rappelait en rien les faits observés par Whitmore (1912-1913), Krishnaswami (1913) et Knapp (1917). Les malades présentaient des vomissements, du collapsus et de la diarrhée, syndrome cholériforme sans vibrion dans les selles. A l'autopsie les lésions pulmonaires hépatiques et spléniques, l'isolement du *b. de Whitmore* dans le sang, dans l'urine et dans les matières fécales, ont permis de rapprocher cette maladie de celle décrite par Whitmore.

En 1918, Stanton, à Kuala-Lumpur, observe de nombreux cas d'infection à *b. pseudo-mallei* chez les rongeurs et un cas chez un chat domestique présentant des lésions classiques des septicémies hémorragiques; Stanton émet alors l'hypothèse que l'affection est propre aux rongeurs, qu'elle est transmissible à l'homme, que la voie digestive est la porte d'entrée naturelle de l'infection, enfin que les déjections sont les matériaux de la contamination de rat à rat et du rat à l'homme.

Depuis 1918 une dizaine de cas nouveaux sont observés à Kuala-Lumpur et l'affection est signalée à Singapour en 1922.

Stanton et Fletcher ont voulu faire un rapprochement entre la mélioi-dose et la tularémie ou maladie de Francis Edward, les deux affections présentant la particularité d'être communes aux rongeurs et à l'homme; mais, alors que la seconde, par l'agent étiologique (*bacillus tularensis* classé dans le groupe des pasteurelles) et par les agents vecteurs (insectes piqueurs) se place au voisinage immédiat de la peste, la mélioi-dose, au même titre que la morve, doit former un groupe parfaitement distinct. Au point de vue bactériologique, Whitmore a souligné la parenté qui existe entre le germe isolé dans la mélioi-dose et le bacille de la morve. Stanton et Fletcher ont montré que toutes les souches de *b. de Whitmore* isolées aux Etats malais, en Birmanie, constituent un groupe d'une homogénéité remarquable au triple point de vue cultural, sérologique et pathogène. De l'étude comparée de 5 souches de *b. mallei* et de 14 souches de *b. Whitmorei* ces deux auteurs pensent que l'on peut décrire trois types de *b. mallei*:

- a) *b. mallei*, type de l'Institut Lister;

- b) *b. mallei*, de Java et Muketsar formant transition avec le type suivant;
 c) *b. Whitmori*.

*
* *

La mélioiidose était inconnue en Indochine. Nous avons eu l'occasion d'observer en novembre 1925, chez une jeune femme indigène évacuée du petit village de Thuduc situé à 15 kilomètres de Saïgon, une infection d'allure typhique à *b. Whitmori*. Notre identification bactériologique a été confirmée par Stanton et Fletcher qui ont bien voulu nous communiquer une étude comparative de la souche Saïgon et des souches entretenues à l'Institut des Recherches médicales de Kuala-Lumpur.

OBSERVATION I. — La malade, Nu...-Thi-Sa..., est âgée de vingt-quatre ans, de situation aisée elle participe aux petits travaux ménagers. Mariée, elle est au cinquième mois de sa première grossesse. Ayant eu la peste bubonique à l'âge de sept ans, elle dit avoir conservé depuis une santé débile, se plaignant de fréquentes migraines, de douleurs généralisées mal caractérisées; d'un appétit capricieux et d'un état de maigreur très accusé.

Le 22 novembre 1925, brusquement, Thi-Sa... éprouve un léger malaise avec élévation thermique aux abords de 38°, sans frissons, sans symptômes généraux ou locaux bien précis.

Aux dires de la malade la fièvre augmente les jours suivants, la courbature s'accuse et apparaissent des nausées non suivies de vomissements. En même temps survient une petite toux sèche et du hoquet.

Le 26, sans raison apparente, la malade est prise de violentes douleurs abdominales qui nécessitent son transport à Saïgon. Un médecin européen appelé constate une menace d'avortement; Thi-Sa... a 38°2 de fièvre, le pouls est rapide (116), petit, dépressible; la prostration est légère, la toux est sèche rappelant la toux diaphragmatique; les hoquets sont fréquents, la constipation est accusée.

Le soir, la température axillaire est à 39°2. Dans la nuit du 27 au 28 la malade avorte, il se produit une légère déchirure du col, mais pas de complication digne d'être retenue.

Le 29, l'état est stationnaire. Nous sommes appelé auprès de la malade pour rechercher la formule leucocytaire, pratiquer une hémoculture et un séro-diagnostic T. A. B.

La malade est agitée et délire.

Le 30, l'état général s'aggrave, la température oscille entre 38° et 39°, le pouls entre 120 et 140. Les muqueuses se décolorent. la malade se plaint d'un ganglion inguinal, à droite, que seule la déchirure du col peut expliquer en dehors de l'affection dont elle souffre.

Le 1^{er} et le 2, l'issue s'annonce comme fatale, la malade est prostrée, l'anémie s'accuse de jour en jour.

Le 5, la mort survient au douzième jour d'une affection dont seul le laboratoire aura pu fixer le diagnostic. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Rien dans les renseignements, toujours imprécis en milieu indigène, que nous avons pu obtenir, ne permet d'envisager la contagion inter-humaine. L'origine animale de l'affection reste la plus probable, la malade vivant au contact des animaux domestiques habituels dans une maison construite en paillotte hébergeant des rongeurs (*Mus rattus*, *Mus decumanus* et *crocidurus*). Signalons cependant qu'aucune mort suspecte n'a été notée parmi ces animaux.

En résumé : notre malade a présenté une affection d'allure typhique compliquée d'avortement, avec un gros foie douloureux, une rate hypertrophiée, de la toux sèche et du hoquet. Les recherches de laboratoire nous ont permis : 1° d'éliminer le diagnostic de fièvre typhoïde; 2° de constater une forte poly-nucléose (92 p. 100 le 28, 95 p. 100 le 29); 3° d'obtenir, par ensemencement de 20 cent. cubes de sang dans 150 de bouillon peptoné, la culture pure d'un germe identifié à *b. Whitmori*.

Au mois de juillet 1926, Vielle, Morin et Massias ont eu l'occasion d'observer à Saïgon, chez un Européen, un nouveau cas de septicémie à *b. Whitmori*. Ces auteurs ont bien voulu nous envoyer leur souche et nous communiquer l'observation suivante :

OBSERVATION II. — Le 9 juillet, M. X..., à l'occasion d'un travail qu'il accomplissait chez le Dr Vielle, lui déclare qu'il se sent mal à l'aise depuis cinq à six jours. Agé de trente-cinq ans, de santé robuste jusqu'à ce jour, le malade ne prend le lit et ne fait appeler un médecin que le 12. A cette date, il est en proie à une fièvre élevée avec subdélire; il se plaint d'une violente céphalée frontale, le facies est vultueux, le malade se plaint aussi d'une forte douleur épigastrique et d'une intolérance stomacale à peu près absolue.

L'examen somatique ne donne que peu de résultats. Le malade souffre de la région du périnée, le toucher rectal permet de constater une prostate augmentée de volume et douloureuse.

Le 13 au matin, M. X... se rend à son travail, mais il ne paraît pas jouir de son équilibre mental. Il rentre chez lui à 11 heures, dans un état délirant; le facies est vultueux, la fièvre très élevée (40°5). A 14 heures, M. X... est admis à l'hôpital Drouhet; il ne peut donner aucun renseignement sur l'histoire de la maladie; la personne qui l'accompagne raconte qu'il est malade depuis quatre ou cinq jours, se plaignant de céphalée frontale et de courbature généralisée.

La température est à 40°4, le pouls est rapide, petit, irrégulier, dépressible. La langue est très saburrale, sèche, tremulante. La respiration est régulière. La région hypogastrique est douloureuse par rétention d'urine, la sonde ramène 400 cent. cubes d'urine. A l'urètre, on fait sourdre un exsudat séropurulent renfermant des gonocoques. A l'auscultation du poulmon en

arrière, on entend des râles humides localisés aux bases et plus importants à gauche.

Deux heures plus tard, aggravation nette ; la respiration est rapide, hâlante. Le visage est devenu pâle, couvert de sueurs avec battement des ailes du nez. La température est tombée à 33°8; coma vigil, carphologie, subdélire, relâchement du sphincter anal, diarrhée profuse.

A dix-neuf heures, prise de sang pour hémoculture; l'examen du sang sur lame n'a pas décelé la présence d'hématozoaires. La formule leucocytaire était à cette date : polynucléaires, 85; lymphocytes, 14; monocytes, 1.

La mort survient le 14 à 7 heures 30. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé : état typhique ataxo-adynamique avec polypnée intense et congestion des bases, ayant évolué en quatre à cinq jours.

I. — DESCRIPTION DU BACILLE DE WHITMORE

Le bacille de Whitmore est un bâtonnet court en navette à extrémités arrondies, à espace clair rappelant dans les produits pathologiques après coloration le bacille de Yersin. A l'état frais, les éléments visibles dans les frottis sont, en général, peu nombreux et groupés souvent en amas de 4 à 6 éléments agglomérés dans une gangue constituée, semble-t-il, par des capsules agglutinées; cependant, si l'on a soin de diluer en eau physiologique, on peut voir un assez grand nombre d'éléments mobiles.

Ce bacille a peu d'affinité pour les colorants usuels; il ne prend pas le Gram. Les extrémités fixent plus fortement le colorant, donnant l'aspect bipolaire.

Dans les cultures, il est nettement mobile, traversant en ligne droite le champ du microscope. Il peut se présenter en courtes chaînettes de 3 à 4 éléments.

Caractères cultureux.

Le bacille de Whitmore cultive bien sur tous les milieux usuels, dans des limites de température très étendues, l'optimum thermique est cependant 36°. Il est très aérobic.

BOUILLON PEPTONE. — A 37°, après vingt-quatre heures, l'on observe un trouble léger qui augmente progressivement pour donner après quarante-huit heures des ondes moirées. Un voile

se constitue en surface ; léger après quarante-huit heures, il s'épaissit, se plisse, devient adhérent aux parois du tube le long duquel il s'élève. D'un blanc laiteux, ce voile est très résistant.

Dans le fond du tube, il s'accumule un dépôt très abondant qui s'élève en spirale par agitation. Les cultures dégagent une odeur aromatique rappelant celle de la truffe.

Après un mois, le bouillon prend une légère teinte jaune-brun.

GÉLOSE ORDINAIRE. — A l'étuve, après vingt-quatre heures, les colonies sont plates, claires, semi-opaques, punctiformes, à bords irréguliers.

Après quarante-huit heures, les colonies se sont légèrement étendues ; elles ont un reflet brillant, métallique, très caractéristique.

Les jours suivants, la colonie s'épaissit, s'étale ; la surface devient irrégulière, les bords sont saillants et découpés ; par transparence, elles ont un aspect irisé. De couleur blanchâtre, les colonies prennent deux aspects assez différents pouvant en imposer pour l'existence de deux germes distincts dans les cultures. Certaines colonies sont luisantes, grasses, humides ; d'autres sont sèches, rugueuses, plissées. Pour la souche Saïgon, les colonies les plus abondantes sont en général du type humide ; les germes qui les constituent sont moins mobiles, moins agglutinables et moins virulents que les germes isolés sur les colonies « ultra-rugueuses ».

GÉLOSE GLYCÉRINÉE. — La culture est plus abondante et plus rapide que sur gélose ordinaire, l'aspect est crémeux et humide. On note l'existence de deux variétés de colonies ; celles qui sont rugueuses se colorent plus rapidement en jaune-or. On ne parvient pas à sélectionner les différentes colonies.

GÉLOSE-ASCITE. — Le bacille de Whitmore ne pousse pas mieux sur gélose-ascite que sur gélose ordinaire ; les colonies sont sèches, plissées et prennent rapidement l'aspect en cocarde.

POMME DE TERRE GLYCÉRINÉE. — Après quarante-huit heures,

la culture est un enduit humide, grisâtre, qui jaunit couleur de miel les jours suivants et rappelle les cultures de bacille de la morve.

SÉRUM COAGULÉ. — Pousse bien, en colonies grasses, épaisses, qui liquéfient lentement le milieu.

GÉLOSE AU PLOMB. — Le bacille de Whitmore ne fait pas virer la gélose au sous-acétate de plomb.

GÉLOSE AU ROUGE NEUTRE. — Très léger virage au jaune dans la partie supérieure du tube.

GÉLOSE VEILLON. — Mélangé au milieu en surfusion, le bacille de Whitmore donne, après solidification et séjour de quarante-huit heures à l'étuve, un enduit gras en surface et un semis de petites colonies punctiformes, uniquement dans la zone d'aérobiose, sur 1 centimètre de hauteur environ. Ces colonies se groupent en deux bandes transversales rappelant les zones alternantes décrites pour certains germes anaérobies.

ACTION SUR LES SUCRES. — Après quarante-huit heures, virage complet, sans formation de gaz dans les milieux glucosés, virage incomplet dans les milieux maltosés.

Après soixante-douze heures, virage sans formation de gaz dans les milieux : glucosé, maltosé, mannité, lactosé et saccharosé.

Sur la gélose glucosée, la culture est fortement plissée ; sur la gélose maltosée, la culture est lisse ; sur les autres milieux, la culture est grasse.

EAU PEPTONÉE. — Le trouble est léger, la culture est pauvre, formation d'un voile plissé adhérent au verre. Le bacille de Whitmore ne donne pas d'indol.

GÉLATINE. — Le bacille de Whitmore liquéfie rapidement la gélatine.

Action pathogène.

A. CHEZ L'HOMME — La mélioiidose peut se présenter chez l'homme sous trois aspects principaux :

- 1° Sous la forme cholérique;
- 2° Sous la forme typhique;
- 3° Sous les formes subaiguës et chroniques, caractérisées par d'importantes suppurations viscérales, lymphatiques, cutanées et osseuses.

La *durée* et l'*évolution* de cette affection sont fonctions de la virulence du germe en cause; les *localisations*, du lieu d'inoculation.

Avec une souche très virulente, la contamination par voie digestive détermine l'apparition d'un syndrome cholérique caractérisé par de la diarrhée, des vomissements et du collapsus. La mort survient en trois à cinq jours. La réaction de l'organisme se traduit par un léger engorgement ganglionnaire et des abcès milliaires répartis sur les séreuses viscérales.

Dans les cas aigus, l'affection simule la fièvre typhoïde; elle se termine par la mort après dix à quinze jours de maladie fébrile. A l'autopsie, la réaction de suppuration est plus accusée que dans la forme suraiguë; l'on constate l'existence de petits abcès du foie et du poumon; la rate est hypertrophiée.

Dans les formes chroniques, les localisations hépatiques, pulmonaires, cutanées et osseuses donnent, au point de vue clinique, des caractères très particuliers à l'affection. Les phénomènes généraux sont souvent assez peu accusés pour passer inaperçus. A l'autopsie, il n'est pas rare de trouver de volumineux abcès du foie et de la rate.

Les voies d'accès du bacille de Whitmore, sont multiples; la plus fréquente, d'après Stanton, serait la voie digestive par contamination des aliments au contact des excréments de certains rongeurs, mais, dans quelques cas, la peau par effraction (morphinomanes, Whitmore), les muqueuses oculaires et nasales, vaginales et urétrales, peuvent être incriminées. Les voies d'élimination du germe sont : les excréta, les produits d'expectoration et de suppuration.

B. CHEZ LES ANIMAUX. — Tous les animaux de laboratoire sont sensibles à l'inoculation du bacille de Whitmore. L'action pathogène de ce germe rappelle beaucoup celle du bacille de la morve. Pour les souches isolées à Saïgon, après avoir observé dans les premières semaines qui ont suivi l'isolement une diminution très nette de la virulence, l'on note actuellement une fixité remarquable de la virulence qui est après un an ce qu'elle était vingt-cinq jours après l'isolement.

Un lapin de 1.800 grammes environ, inoculé par voie sous-cutanée, avec 1 cent. cube de l'hémoculture origine de la souche, est mort en trente-six heures. Il présentait de très nombreux abcès miliaires : du foie, du poumon et du péritoine.

Un cobaye inoculé dans des conditions identiques est mort en trois jours avec de petits abcès de la rate et du poumon. Chez ces deux animaux, l'hémoculture, en partant du sang du cœur, a donné une culture pure du bacille de Whitmore.

En même temps que la virulence a baissé, la durée de la maladie expérimentale s'est accrue, les suppurations sont devenues plus importantes, les abcès sous-cutanés, ganglionnaires, abdominaux, spléniques et pulmonaires, plus volumineux.

Les voies de propagation de l'infection sont à la fois sanguines et lymphatiques.

ACTION PATHOGÈNE CHEZ LE COBAYE. — La réceptivité du cobaye à la mélioidose est comparable à celle de cet animal à la morve, à la tuberculose et à la peste. Il suffit de placer quelques gouttes de culture en bouillon sur les muqueuses : oculaire, nasale, buccale, vaginale ou sur la peau rasée pour déterminer dans un temps variable (de dix à vingt-cinq jours) une infection mortelle. Dans tous les cas l'on observe une réaction précoce au point d'inoculation : conjonctivite, rhinite, vulvite avec écoulement purulent sur les muqueuses, ulcération chancri-forme à la peau. Les ganglions correspondant au lieu d'inoculation s'engorgent et donnent, après cinq à six jours, des collections purulentes fluctuantes pouvant atteindre les dimensions d'une noix. L'animal maigrit rapidement, fait de la fièvre et meurt après avoir présenté dans de nombreux cas des convulsions. A l'autopsie, les ganglions, la rate, le foie

et le poumon sont le siège d'abcès de dimensions très variables. La rate, fortement hypertrophiée, rappelle, au point de vue macroscopique, la rate d'un cobaye mort tardivement de la peste.

L'injection intrapéritonéale chez le cobaye mâle détermine la mort en vingt-quatre à trente-six heures, avec production d'une vaginalite suppurée adhésive semblable à celle que l'on obtient avec *B. mallei* (signe de Straus).

Le cobaye peut être infecté par voie gastro-intestinale.

ACTION PATHOGÈNE CHEZ LE LAPIN. — Cet animal s'infecte dans des conditions comparables à celles décrites pour le cobaye. L'affection évolue en huit à dix jours, la rate n'est que très peu hypertrophiée, elle ne présente pas d'abcès ; par contre, le foie et le poumon sont chez le lapin les lieux d'élection des lésions.

ACTION PATHOGÈNE CHEZ MUS RATTUS ET MUS DECUMANUS. — Ces rongeurs sont très sensibles à l'inoculation du bacille de Whitmore et peuvent être inoculés sur la peau rasée, par frictions des muqueuses, par voie gastro-intestinale. Les réactions générales et locales sont comparables à celles observées chez le cobaye.

ACTION PATHOGÈNE CHEZ LE PORCELET. — Le porcelet est très résistant à l'inoculation du bacille de Whitmore ; l'affection chez cet animal présente un grand intérêt, car le germe peut persister vivant aux lieux d'inoculation, pendant plusieurs mois.

D'après Stanton et Fletcher, les équidés seraient peu sensibles à la mélioi-dose. Ce fait est de la plus haute importance dans l'individualisation de cette maladie.

Les oiseaux sont réfractaires à l'infection par le bacille de Whitmore.

LÉSIONS HISTOLOGIQUES. — Chez tous les animaux morts de mélioi-dose, on retrouve à l'autopsie des lésions rappelant les lésions histologiques obtenues avec le bacille morveux. Elles sont caractérisées par des nodules de nécrose, avec afflux de polynucléaires et caséification limitée par une réaction fibreuse

très accusée. Tous les points de l'organisme peuvent en être le siège, mais les lieux de prédilection sont : le système lymphatique, le foie et le poumon.

Systématique.

Whitmore le premier, Stanton et Fletcher ensuite, s'appuyant sur certains caractères culturaux, et surtout sur l'action pathogène du bacille de Whitmore chez l'homme et chez les animaux, ont classé ce germe au voisinage du bacille morveux. Cependant, la mobilité d'une part, et la faible action pathogène pour les équidés d'autre part, en font une espèce distincte.

Au cours de recherches poursuivies à l'Institut Pasteur de Paris, M. Legroux a attiré notre attention sur les affinités qui existaient entre le bacille de Whitmore et le groupe des pyocyaniques, en particulier la mobilité, l'odeur des cultures, le reflet métallique des colonies, la présence sur un même milieu de colonies grasses rappelant le pyocyanique et des colonies plissées; ces dernières se rencontrent souvent dans les repiquages de collection des pyocyaniques surtout de races fluorescentes ou sans pigment; elles ont été obtenues aussi par Jean Blanc sur des cultures de *b. pyocyaniques* en présence de glycérine. Enfin, le bacille de Whitmore est un pyogène au même titre que les pyocyaniques; si en Europe nous n'observons pas de bacille pyocyanique doué d'une virulence aussi grande que le bacille de Whitmore, sous les tropiques, en Cochinchine en particulier, l'action pathogène des pyocyaniques est fortement exaltée. Déjà, en 1892, A. Calmette avait signalé le rôle du pyocyanique dans quelques diarrhées et dysenteries graves; dans certaines épidémies de choléra, le pyocyanique paraît être un agent de gravité exceptionnelle. Il n'est pas rare aussi de retrouver le bacille de Gessard dans des abcès du foie ou dans certaines septicémies d'allure typhique. S'il existe donc une parenté entre *b. mallei* et *b. Whitmori*, il est certain que cette dernière espèce se rapproche beaucoup aussi des bacilles pyocyaniques.

Depuis quelques années déjà, Legroux a émis l'hypothèse que le bacille de la morve que l'on ne rencontre que dans les

lésions morveuses, mais jamais dans le milieu extérieur, pourrait être une adaptation d'un bacille pyocyanique. Il se pourrait donc que le bacille de Whitmore fût un germe intermédiaire entre ces deux bactéries qui semblent *a priori* très éloignées l'une de l'autre, malgré que par bien des caractères on puisse les rapprocher.

(Institut Pasteur, Saïgon et Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

I. — MÉLIOIDOSE.

1. WHITMORE (A.) et KRISHNASWAMI (G. S.) (1912). *Indian Medical Gazette*, vol. 7, p. 262.
2. WHITMORE (A.) (1913). *Journal of Hygiene*, vol. 13, n° 1, p. 1.
3. KRISHNASWAMI (G. S.) (1917). *Ind. Med. Gazette*, vol. 52, p. 296.
4. STANTON (A. T.) (1917). *Studies, Institute for Medical Research* (1918); *Annual Reports, Institute for Medical Research*.
5. FLETCHER (W.) (1919). *Annual Reports Institute for Medical Research, Federated Malay States*.
6. FLETCHER (W.) (1920). *Bul. Roy Army Med. Corps*, vol. 34, p. 249.
7. KNAPP. *Hyg. Ind. Med. Gaz.*, vol. 50, p. 287.
8. STANTON et FLETCHER, Melioidosis a new disease in the Tropics, fourth. Congress of Trop. Med. Batavia, 1921.
9. STANTON (A. T.) et FLETCHER (W.), Melioidosis, a Disease of Rodents communicable to Man. *Lancet*, janvier 1925, p. 10-13, with 1 fig. and *Bulletin from Inst. for. Med. Res. Federated Malay States*, n° 5, 1924, 7 p., with 9 plates (refs).
10. STANTON et KANAGARAYEH (K.), Two Cases of Melioidosis. *Journ. of Hyg.*, vol. 23, n° 3, décembre 1924, p. 268-276, with 4 plates (6 refs).
11. STANTON (A. T.) et FLETCHER (W.), Melioidosis and its Relation to Glanders. *Journ. of Hyg.*, vol. 23, n° 4, avril 1925, p. 347-363, with 1 plate (4 refs).

II. — TULARAEMIA FRANCIS.

1. FRANCIS (Edward), Tularaemia Francis 1921. I. The Occurrence of Tularaemia in Nature as a Disease of Man. *Public Health*.
2. FRANCIS et MAYNE (Bruce), II. Experimental Transmission of Tularaemia by Flies of the Species *Chrysops discalis*. *Ibid*.
3. FRANCIS et LAKE (C. C.), III. Experimental Transmission of Tularaemia. *Ibid*, p. 1747-1753.
4. FRANCIS et LAKE, Transmission of Tularaemia by the Bedbug, *Cimex lectularius*. *Ibid*, vol. 37, n° 3, 20 janvier 1922, p. 83-95.
5. FRANCIS et LAKE. Transmission of Tularaemia by the mouse Louse, *Polyplox serratus* (Born.). *Ibid*, p. 96-101.
6. Cultivation of *Bacterium tularensis* on Mediums New to this Organism. *Ibid*, p. 102-115.

7. FRANCIS et LAKE (G. C.), Six Cases of Tularaemia occurring in Laboratory Workers. *Ibid*, n° 8, 24 février, p. 392-412, with 2 charts.
8. FRANCIS (Edward), Tularaemia Francis 1921 : A New Disease of Man. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 78, n° 14, 8 avril 1922, p. 1015-1018.
9. O'MALLEY (John J.), Tularaemia 1921, developing in a Laboratory Workers. *Ibid*, p. 1018-1020, with 1 chart in text.
10. FRANCIS (Edward) et OTHERS, Tularaemia Francis 1921. A. New Disease of Man. *Lab. Bull. Washington*, Bull. n° 130, 1922.
11. LADINGHAM (J. C. G.), Some Observations on Tularaemia. II. *Path. et Bact.*, vol. 26, n° 1, janvier 1923, p. 132-133.
12. FRANCIS (Edward), Tularaemia. IX. Tularaemia in the Washington (D.C.). Market. X. The Amine. Acid. Cystine in the Cultivation of Bacterium tularence. *Public Health Rep.*, vol. 38, n° 25, 22 juin 1923, p. 1391-1404 (6 refs).
13. VERBRYCKE (J. Nussoll), Tularaemia : with Report of Fatal Case simulating Cholangitis ; with Postmortem Report. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 82, 17 mai 1924, p. 1381-1577, with 7 figs (7 refs).
14. LEDINGHAM (J. C.) et FRASER (F. R.), Tularaemia in Man from Laboratory Infection, quarterly. *Journ. Med.*, n° 68, juillet 1924. p. 365-383, with 2 plates et 3 charts (20 refs).
15. SHELTON (Turner S.), Tularaemia. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 84, n° 14, 4 avril 1925, p. 1019-1020, with 2 text figs.
16. FRANCIS (Edward), Tularaemia. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, vol. 84, n° 17, 25 avril 1925, p. 1243-1250, with 3 text figs (28 refs).

SUR LA FORMATION D'ASQUES DANS LE TRICHOPHYTON

(DEUXIÈME MÉMOIRE)

par ALEKSANDER WILENCZYK

(*Institut bactériologique de la Faculté de Médecine
de l'Université de Varsovie. Professeur Nitsch.*)

Dans un précédent mémoire sur *le trichophyton en goutte pendante*, j'ai décrit tous les modes connus jusqu'ici de reproduction du trichophyton. J'ai constaté en même temps que, dans certaines conditions, le trichophyton commence à former des asques qui apparaissent à la place des périthèces, des coni-

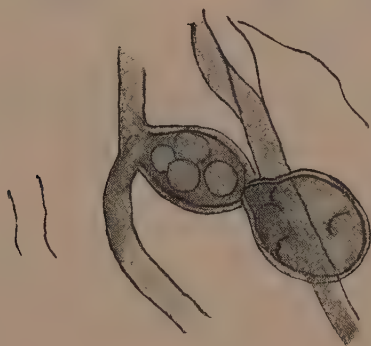


FIG. 1. — Asque en goutte pendante avant sa maturité complète.
Tr. granulosum, huit jours dans un thermostat à 37° C
(agrandi 1.000 fois environ).

dies et des chlamydospores (1). Récemment dans le *Bulletin de l'Institut Pasteur* M. Langeron a publié une analyse de mon travail (t. XXV, 1927) dans laquelle il déclare que mes points de vue sont erronés. Cette assertion n'aurait pu être émise si

(1) Ces *Annales*, août 1926.

mes préparations avaient été directement examinées. La couleur des spores, leur forme, leur aspect, enfin un certain nombre de celles-ci dans chacun des sacs, indiquaient que c'étaient des asques véritables. La seule chose qui eût pu m'être reprochée est que les asques avaient été dessinés avant d'être complètement mûrs (v. fig. 1).

J'ai fait observer dans mon travail que, dans la première



FIG. 2. — Asques mûrs en goutte pendante.
Tr. granulorum, douze jours dans un thermostat à 37° C
(agrandi 500 fois environ).

période de mes expériences, j'ai rencontré très peu d'asques mûrs, qu'ils sont difficiles à trouver et que les expériences en vue d'accélérer leur maturité sont en cours. Actuellement, mes travaux à l'effet d'obtenir des asques mûrs dans le trichophyton ont fait des progrès notables.

Je dispose de quatre souches du trichophyton : trois *Tr. granulosum* isolés d'éruptions sur le visage des malades, un *Tr. violaceum* isolé d'une éruption sur la tête d'un enfant (1).

J'ai cultivé ces champignons sur les milieux d'épreuve stables de Sabouraud, je les ai tenus constamment dans un thermostat, à la température de 37°, en les ensemençant toutes les trois semaines d'un milieu sur l'autre. Après six passages, au mois de mars et d'avril, de petits fragments ont été transportés de la culture dans la goutte pendante de bouillon de sucre (1 p. 100) sur une lamelle. J'ai placé ces lamelles sur des anneaux de



FIG. 3. — Asque en goutte pendante en germe.
Tr. granulosum, quarante-huit heures dans un thermostat à 37° C
(agrandi 800 fois environ).

verre spéciaux, dans des boîtes stérilisées de Pétri, auxquelles j'ai ajouté quelques gouttes d'eau. J'ai tenu ces boîtes dans un thermostat, à la température de 37° C. Après quatre jours on a pu constater que dans certaines cultures se formaient des corps jaunâtres et verdâtres, avec un halo foncé autour. Tout particulièrement ces corps apparaissaient sur les rameaux terminaux qui sortent en dehors de la goutte. Après cinq-six jours j'ai retiré les boîtes du thermostat et j'ai continué la culture à la température ordinaire (celle de la chambre). En examinant les gouttes tous les jours, j'ai fini par constater que ces corps se transformaient en sacs ovales ou allongés, jaunes, contenant à l'intérieur plusieurs corpuscules, séparés l'un de l'autre.

(1) Je remercie cordialement M. le Dr Bernhardt, médecin-chef de l'hôpital Saint-Lazare, d'avoir mis à ma disposition quatre malades.

Quelques jours après, ces corpuscules prennent la forme exacte de spores au nombre de 2, 4, 6, 8 dans les sacs (fig. 2).

J'ai obtenu des corps semblables avec toutes les souches qui étaient à ma disposition. Dans quelques-unes se trouvaient beaucoup de sacs, dans d'autres très peu, de sorte qu'on ne réussissait à en découvrir qu'après des recherches de plusieurs heures. Quant à la signification de ces sacs, il est hors de doute

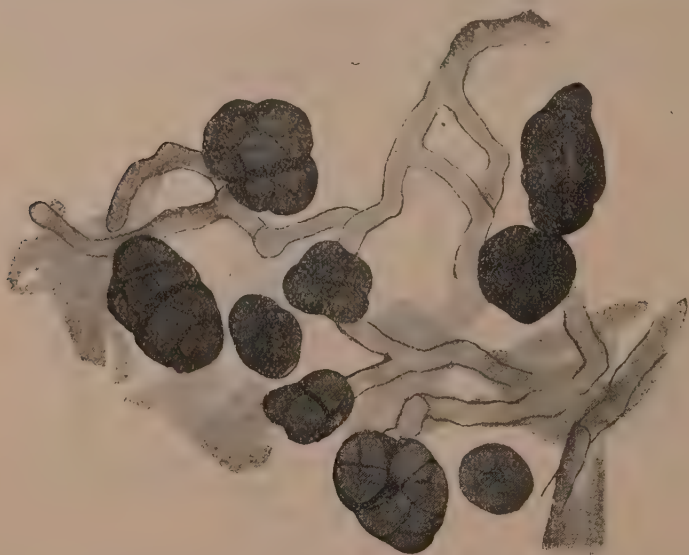


FIG. 4. — Asques mûrs sur le milieu d'épreuve stable de Sabouraud.
Tr. violaceum, quatre semaines en thermostat à 37° C,
ensuite deux semaines dans la chambre (agrandi 800 fois environ).

que nous avons affaire à des asques. En voici la preuve définitive :

Un nombre considérable de sacs s'étant formés dans la goutte pendante, j'ai réussi à transporter un de ces asques dans une goutte fraîche. Après vingt-quatre heures, l'enveloppe du sac a disparu ; les spores se sont échappées en germant chacune en une nouvelle culture (fig. 3).

Mes expériences ultérieures avaient en vue d'obtenir des asques dans des milieux d'épreuve stables. La technique de la culture a été la même que dans les études sur la goutte pendante : en ensemençant les cultures d'un milieu sur l'autre et

en les tenant continuellement dans un thermostat, à une température de 37° C, j'ai transporté après 5 à 6 passages les cultures à la température de la chambre. En étudiant ensuite au microscope des fragments d'une culture j'ai constaté dans toutes les souches la formation d'asques (fig. 4, 5, 6). Les asques apparaissent habituellement dans les parties périphériques des cul-



FIG. 5. — Asques mûrs sur le milieu d'épreuve stable de Sabouraud.
Tr. granulosum, trois semaines en thermostat à 37° C,
puis deux semaines dans la chambre (agrandi 500 fois environ).

tures, après deux ou trois semaines aux environs de 18°. Dans une culture du *Tr. violaceum* se sont formés de si nombreux asques que la surface du milieu d'épreuve a pris une teinte brun-foncé, puis noire.

Pour le moment, il m'est difficile de dire en toute certitude

quels sont les agents qui provoquent la formation des asques mûrs. Il peut être établi, sur la base de mes expériences, que l'afflux suffisant de l'oxygène, une température appropriée et l'assèchement du milieu y jouent le rôle principal. En ce qui concerne l'afflux de l'oxygène, j'ai obtenu des asques uniquement sur les milieux d'épreuve en flacons-ballons (100 cent. cubes) bouchés simplement avec un tampon d'ouate. Lorsque le tampon était trop serré, les asques ne se formaient plus.

Quant à l'influence de la température, je n'ai obtenu d'asques que lorsque, pendant quelques semaines, je tenais la culture à la température de 37° C et ensuite à celle de la chambre. En

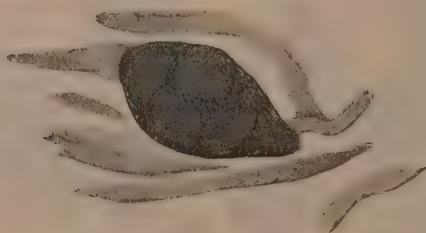


FIG. 6. — Asques mûrs sur le milieu d'épreuve stable de Sabouraud.

Tr. granulorum, agrandi 1.000 fois environ,
d'abord en thermostat à 37° C, puis dans la chambre.

laissant la culture exposée soit à l'une, soit à l'autre température isolément, je n'obtenais aucun asque.

Enfin, en ce qui concerne l'assèchement du milieu d'épreuve, j'ai obtenu des asques le plus facilement en transportant des fragments du milieu d'épreuve en même temps que le mycélium qui y poussait sur la paroi du flacon-ballon. Lorsque le fragment du milieu Sabouraud transporté de cette manière au-dessus du niveau du reste du milieu séchait, des asques commençaient à se former. Par contre, sur le milieu placé au fond du flacon, où il y avait le plus d'humidité, les asques se formaient avec difficulté ou bien ne se formaient pas du tout.

Je cherche encore à mieux préciser ces phénomènes. Les ressources nécessaires à mon travail ont été partiellement fournies par « Toz » et je tiens à l'en remercier.

TABLE DES MATIÈRES

Les spirochètes cœaux, par le Professeur G. SANARELLI.	1
Pouvoir pathogène du virus rabique fixe, par A.-C. MARIE.	45
Sur les conditions de l'agglutinabilité des microbes et du phénomène de l'agglutination (étude faite sur <i>Br. melitensis</i> et <i>Br. abortus</i>), par M. BÉGUET	49
L'action du lait sur le système hémolytique, par Georges Sp. JOANNIDES.	59
Essais de culture pure de <i>Trichomonas intestinalis</i> , par le D ^r C. J. SCHUURMANN et A. SCHUURMANN, Ten BOHKEL STEININK	62
Recherches expérimentales sur le charbon. Production d'un sérum anticharbonneux actif par injections simultanées de liquide d'œdème et de bactériidies charbonneuses animalisées, par Ch. HRUSKA (<i>quatrième mémoire</i>).	72
Recherches biochimiques sur les toxines et leurs dérivés. Etude des facteurs qui influencent l'élaboration de la toxine tétanique et sa transformation spontanée en anatoxine, par Alb. BERTHELOT, G. RAMON et M ^{lle} AMOUREUX	83
Spirochètose de la souris blanche et infection mixte trypano-spirochètique, par René VINZENT	131
Etudes sur l'autolyse microbienne. Origine de l'acide β -oxybutyrique formé par autolyse, par M. LEMOIGNE (<i>deuxième mémoire</i>).	148
Faits nouveaux sur la pathogénie et la prophylaxie de la rage, par le D ^r A. SPERANSKY (<i>troisième mémoire</i>).	166
Du traitement de l'érysipèle au moyen des filtrats streptococciques de Besredka, par K. T. GLOUKHOFF.	189

Variations de la cholestérine au cours de l'infection rabique, par A.-C. MARIE.	195
Recherches expérimentales sur le virus rabique des rues en Cochinchine, par BABLET, ADVIER et SOU-CHARD.	199
Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG, par A. CALMETTE (avec la collaboration de C. GUÉRIN, L. NÈGRE et A. BOQUET)	201
Essai de prophylaxie de la tuberculose bovine par le BCG dans une exploitation rurale infectée (1921-1927), par C. GUÉRIN, A. RICHART et M. BOISSIÈRE	233
Sur la vaccination antituberculeuse de l'enfant par le BCG, par MM. WEILL-HALLÉ et R. TURPIN (avec la collaboration de M ^{lle} COLONI).	254
Vaccination antituberculeuse par le BCG en Belgique, par le professeur MALVOZ et le D ^r J. VAN BENEDEN.	271
Essais de vaccination des nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG en Roumanie, par le professeur J. CANTACUZÈNE.	274
Premiers documents concernant la prémunition antituberculeuse des nouveau-nés par le vaccin BCG, recueillis à Athènes par le D ^r Georges BLANC	277
La vaccination antituberculeuse par le BCG en Algérie (1924-1926), par H. ROUGEBIEF.	282
Le vaccin BCG en Indochine, par le D ^r Noël BERNARD.	284
Note sur l'innocuité du BCG pour le cobaye et sur son élimination par le tube digestif après absorption par voie buccale, par REMLINGER et BAILLY	286
Effets des injections intraveineuses massives de bacille bilié (BCG), par E. COULAUD.	289
Phagocytose et destruction des bacilles tuberculeux, par S. MÉTALNIKOV et M ^{me} V. SECRETEVA.	300
Expériences de prophylaxie antituberculeuse par le vaccin BCG exécutées sous la direction du professeur Alberto ASCOLI, en collaboration avec les D ^{rs} E. GENTILI, G. GEROSA, A. MANGIAROTTI, D. NAI, C. SETTI, F. OMODEO ZOTINI et avec le technicien A. BASSI	314

Etude de la vaccination antituberculeuse par le BCG (documents de la Commission ukrainienne). Rapporteur : Dr agrégé M. TZEKHOVITZER.	322
Technique des cultures de BCG.	358
Le tellure, nouvel élément agissant curativement dans la syphilis, par C. LEVADITI, en collaboration avec M. et M ^{me} NICOLAU et M ^{lle} Y. MANIN	369
Le tellure dans le traitement de la syphilis humaine, par L. FOURNIER, C. LEVADITI et L. GUÉNOT	443
Recherches sur le pneumocoque III (<i>Pneumococcus mucosus</i>). Origine, caractères généraux et virulence de 29 échantillons, par M. LÉVY-BRUHL	458
Etude sur la morphologie du virus péripleurmonique, par J. ORSKOV	473
Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1926, par Jules VIALA	483
Les piroplasmoses bovines. La « fièvre de la Côte Orientale » et la theilériose nord-africaine (étude expérimentale comparative), par Ed. SERGENT, A. DONATIEN, L. PARROT, F. LESTOQUARD et E. PLANTUREUX.	489
Le trypanosome de la dourine traverse-t-il la peau ou les muqueuses saines ? par E. IVANOW et F. MESNIL	507
Etude des teignes du cheval et de l'immunité dans les teignes expérimentales, par BROCC-ROUSSEU, Ach. URBAIN et J. BAROTTE	513
Etude de la réaction de Gram, par Ph. LASSEUR et SCHMITT.	554
L'indicanémie des néphrétiques et la néphrite expérimentale par l'indol, par Alexandre G. PHOCAS	576
Recherches sur l'action bactéricide des rayons X, par J.-J. TRILLAT.	583
Immunisation passive contre le tétanos par la voie cutanée, par A. BESREDKA et S. NAKAGAWA	607
Vaccination contre le charbon bactérien par inoculation intradermique en un temps, par H. VÉLU.	615
Sur l'identification des bacilles pathogènes de l'intestin, par LOMRY et GILLET.	648
Prédisposition et nutrition, par le Dr TADASU SAIKI.	668

Identité entre spirochètes et bacilles fusiformes. Les héliconèmes « Vincenti », par le professeur S. SANARELLI (<i>avec 2 planches</i>)	679
Etudes expérimentales sur les piroplasmoses bovines d'Algérie (<i>deuxième mémoire</i>), par Edm. SERGENT, A. DONATIEN, L. PARROT, F. LESTOQUARD et Edm. PLANTUREUX.	721
Recherches anatomiques et bactériologiques sur le cancer des plantes, par J. MAGROU	785
L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tétanos, par G. RAMON et Chr. ZOELLER.	803
L'anatoxine tétanique et la prophylaxie du tétanos chez le cheval et les animaux domestiques, par G. RAMON et P. DESCOMBEY	834
L'anatoxine tétanique et l'immunité antitétanique chez la mère et le nouveau-né, par L. NATTAN-LARRIER, G. RAMON et E. GRASSET.	848
Contribution à l'étude du passage des antigènes et des anticorps à travers le placenta (<i>premier mémoire</i>), par L. NATTAN-LARRIER, G. RAMON et E. GRASSET . .	862
Recherches sur le passage des toxines, des anatoxines et des antitoxines à travers les parois du tube digestif. De l'immunité active et passive par voie digestive chez l'animal d'expériences, par G. RAMON et E. GRASSET	868
De la stabilité de l'immunité antitétanique réalisée par l'anatoxine, par Chr. ZOELLER.	879
Recherches sur la bactériophagie (phénomène de Twort-d'Hérelle) (<i>deuxième mémoire</i>), par E. WOLLMAN . .	883
Recherches sur l'hémolysine streptococcique, par E. CESARI, L. COTONI et J. LAVALLE.	919
La nutrition minérale de la cellule vivante et les vitamines. La nutrition minérale et la résistance naturelle des végétaux et des animaux aux maladies infectieuses, par P. MAZE	948
Quelques résultats éloignés du traitement de la maladie du sommeil par la tryparsamide, par G. LEDENTU. .	982

Nouvelle enquête sur la répartition du Bouton d'Orient en Grèce. Un foyer continental en Laconie-Peloponèse, par G. BLANC et J. CAMINOPETROS	1002
Sur le <i>pH</i> relatif des tissus des mammifères étudié <i>in vivo</i> et son rôle possible dans la genèse des tumeurs, par E. HARDE et P. HENRI.	1022
Recherches sur le phosphore du sérum, par M. MACHE-BEUF	1036
La prémunition des nouveau-nés par le BCG, par le D ^r IAKHNIS	1045
Contribution à l'étude de l'action des anticorps spécifiques dans l'organisme, par A. SPERANSKY (<i>quatrième mémoire</i>).	1063
Rôle du <i>B. Oedematiens</i> dans l'étiologie de l'hépatite infectieuse nécosante (Braxy) du mouton australien, par A. W. TURNER et J. DAVESNE	1078
Au sujet du séro-diagnostic du cancer. Les phénomènes de précipitation, par Ch. MONDAIN, E. DOURIS et J. BECK.	1097
Du rôle de la peau dans la production des anticorps, de l'analyphaxie et de l'antianaphylaxie, par E. KLUKHINE	1108
Les microbes pathogènes de <i>Galleria mellonella</i> , par V. CHORINE	1114
<i>Revue critique</i> : Principes de microbiologie du sol, par S. WINOGRADSKY	1126
Sur une spirochétose ictéro-hémorragique du chimpanzé transmissible à l'homme, par R. WILBERT et M. DELORME.	1139
Présence de spirochètes du type <i>Leptospira</i> dans les reins des chiens atteints d'ictère et de fièvre typhoïde, par A. KLARENBECK.	1156
Nature physico-chimique de la toxine et de l'anatoxine diphthériques, par V. KOULIKOFF et P. SMIRNOFF.	1166
Etudes expérimentales sur les piroplasmoses bovines d'Algérie (<i>deuxième mémoire</i> , suite), par Edm. SERGENT, A. DONATIEU, L. PARROT, F. LESTOQUARD et Edm. PLANTUREUX.	1175

Sur la possibilité d'utiliser la congélation pour conserver et transporter aux grandes distances les émulsions de vaccin antituberculeux BCG, par C. GUÉRIN . . .	1189
Sur la vaccination par le BCG. Lésions anatomo-pathologiques des cobayes préalablement vaccinés par le BCG et inoculés avec une souche de bacilles tuberculeux virulents, par P. DWJKOFF et L. P. MASOUCROWSKI.	1194
Nouveaux essais de traitement de la maladie du sommeil par la tryparsamide, par G. LEDENTU et M. VAUCEL	1200
Note complémentaire sur le « 270 Fourneau » en trypanosomiase humaine, par G. LEDENTU et M. VAUCEL .	1233
A propos de la « chimiothérapie d'Ehrlich » et de certains principes généraux qui doivent être appliqués au traitement de toutes les maladies infectieuses, par Sir Almroth E. WRIGHT	1243
Streptocoques et immunisation antistreptococcique, par L. COTONI et E. CÉSARI, avec la collaboration de M ^{me} GOSSET-GOROWITZ et C. TRUCHE	1270
Le mécanisme des variations de la virulence des virus herpétiques et herpéto-encéphalitiques, par C. LEVADITI, V. SANCHIS-BAYARRI et L. REINIE	1292
Contribution à l'étude du virus herpétique (souche marocaine), par P. REMLINGER et J. BAILLY	1314
Essais d'immunisation avec le BCG Calmette-Guérin, par le Professeur M.-D. ARAO IMAMURA et le D ^r Michihiko TAKAHASHI	1330
Sur l'immunité des cobayes vis-à-vis de l'infection entérale par le bacille tuberculeux humain après administration intragastrique de BCG Calmette-Guérin, par le D ^r K. SATAKE	1334
Existence de la mélioiïdose en Cochinchine. Etude de l'agent étiologique : <i>Bacillus pseudo-mallei</i> (Whitmore, 1913), <i>Bacillus Whitmori</i> (Stanton et Fletcher, 1923), par R. PONS	1338
Sur la formation d'asques dans le trichophyton (<i>deuxième mémoire</i>), par A. WILENCZYK	1351

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

ADVIER	Voir Bablet.	
AMOUREUX (M ^{lle})	Voir Berthelot (Alb.).	
ASCOLI (Alb.)	Expériences de prophylaxie antituberculeuse par le vaccin BCG.	314
BABLET, ADVIER et SOUCHARD.	Recherches expérimentales sur le virus rabique des rues en Cochinchine	199
BAILLY	Voir Remlinger.	
BAROTTE (J.)	Voir Brocq-Rousseu.	
BECK (J.)	Voir Mondain (Ch.).	
BÉGUET (M.)	Sur les conditions de l'agglutinabilité des microbes et du phénomène de l'agglutination (Etude faite sur <i>Br. melitensis</i> et <i>Br. abortus</i>).	49
BENEDEN (van J.)	Voir Malvoz.	
BERNARD (Noël)	Le vaccin BCG en Indochine.	284
BERTHELOT (Alb.), RAMON et AMOUREUX (M ^{lle})	Recherches biochimiques sur les toxines et leurs dérivés. Etude des facteurs qui influencent l'élaboration de la toxine tétanique et sa transformation spontanée en anatoxine.	83
BESREDKA (A.) et NAKAGAWA (S.)	Immunisation passive contre le tétanos par la voie cutanée.	607
BLANC (G.)	Premiers documents concernant la prémunition antituberculeuse des nouveau-nés par le vaccin BCG recueillis à Athènes	277
BLANC (G.) et CAMINOPETROS (J.)	Nouvelle enquête sur la répartition du Bouton d'Orient en Grèce. Un foyer continental en Laconie-Peloponèse.	1002
BOISSIÈRE (M.)	Voir Guérin (C.).	
BOQUET (A.)	Voir Calmette (Alb.).	
BROCC-ROUSSEU, URBAIN (A.) et BAROTTE (J.)	Etude des teignes du cheval et de l'immunité dans les teignes expérimentales.	513

CAUMETTE (A.), GUÉRIN (G.), NÈGRE (L.) et BOQUET (A.).	Sur la vaccination préventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG.	201
CAMINOPETROS (J.)	Voir Blanc (G.).	
CANTACUZÈNE (J.)	Essais de vaccination des nouveau-nés contre la tuberculose par le BCG en Roumanie	274
CÉSARI (E.), COTONI (L.) et LAVALLÉ (J.)	Recherches sur l'hémolysine streptococcique	819
CÉSARI (E.)	Voir Cotoni (L.).	
CHORINE (V.)	Les microbes pathogènes de <i>Galleria mellonella</i>	1114
COLONI (M ^{lle})	Voir Weill-Hallé.	
COTONI (L.)	Voir Césari (E.).	
COTONI (L.), CÉSARI (E.), GOSSET-GOROVITZ (M ^{me}) et TRUCHE (C.)	Streptocoques et immunisation anti-streptococcique	1270
COULAUD (E.)	Effets des injections intraveineuses massives de bacille bilié (BCG)	289
DAVESNE (J.)	Voir Turner (W.).	
DELORME (M.)	Voir Wilbert (R.).	
DESCOMBEY (P.)	Voir Ramon (G.).	
DONATIEN (A.)	Voir Sergent (Ed.).	
DOURIS (R.)	Voir Mondain (Ch.).	
DWIJKOFF (P. P.) et MASOUBSKI (L. P.)	Sur la vaccination par le BCG. Lésions anatomo-pathologiques des cobayes préalablement vaccinés par le BCG et inoculés avec une souche de bacilles tuberculeux virulents.	1194
FOURNIER (L.), LEVADITI (C.) et GUENOT (L.)	Le tellure dans le traitement de la syphilis humaine.	443
GILLET	Voir Lomry.	
GLOUKHOFF (K. T.)	Du traitement de l'érysipèle au moyen des filtrats streptococciques de Besredka.	189
GOSSET-GOROVITZ (M ^{me})	Voir Cotoni (L.).	
GRASSET (E.)	Voir Nattan-Larrier (L.).	
GRASSET (E.)	Voir Ramon (G.).	
GUÉNOT (L.)	Voir Fournier (L.).	
GUÉRIN (C.)	Sur la possibilité d'utiliser la congélation pour conserver et transporter aux grandes distances les émulsions de vaccin antituberculeux BCG	1189

GUÉRIN (C.)	Voir Calmette (A.).	
GUÉRIN (C.), RICHART et BOIS- SIÈRE (M.)	Essai de prophylaxie de la tuberculose bovine par le BCG dans une exploita- tion rurale infectée.	233
HARDE (E.) et HENRI (P.) . . .	Sur le pH relatif des tissus des mammi- fères étudié <i>in vivo</i> et son rôle pos- sible dans la genèse des tumeurs . .	1022
HENRI (P.)	Voir Harde (E.).	
HRUSKA (Ch.)	Recherches expérimentales sur le char- bon. Production d'un sérum anti- charbonneux actif par injections si- multanées de liquide d'œdème et de bactéridies charbonneuses animal- isées (<i>quatrième mémoire</i>)	72
IAKHNIS (B.)	La prémunition des nouveau-nés par le BCG (Documents de la Commission Ukrainienne).	1045
IMAMURA (Arao) et TAKAHASHI (M.)	Essais d'immunisation avec le BCG Cal- mette-Guérin.	1330
IVANOW (E.) et MESNIL (F.) . .	Le trypanosome de la dourine traverse- t-il la peau ou les muqueuses saines?	507
JOANNIDÈS (Sp. G)	L'action du lait sur le système hémolytique.	
KLARENBECK (A.)	Présence de spirochètes du type <i>lepto- spira</i> dans les reins des chiens atteints d'ictère et de fièvre typhoïde	1156
KLURHINE (E.)	Du rôle de la peau dans la production des anticorps de l'anaphylaxie et l'anti-anaphylaxie	1108
KOULIKOFF (V.) et SMIRNOFF (P.)	Nature physico-chimique de la toxine et de l'anatoxine diphtériques.	1166
LASSEUR (Ph.) et SCHMITT . .	Etude de la réaction de Gram.	554
LAVALLE (J.)	Voir Césari (E.).	
LEDENTU (G.)	Quelques résultats éloignés du traite- ment de la maladie du sommeil par la tryparsamide	1200
LEDENTU (G.) et VAUGEL . .	Nouveaux essais de traitement de la maladie du sommeil par la trypar- samide	1200
LEDENTU (G.) et VAUGEL . .	Note complémentaire sur le « 270 Four- neau » en trypanosomiase humaine .	1233
LEMOIGNE (M.)	Etudes sur l'autolyse microbienne. Ori- gine de l'acide B-oxybutyrique formé par autolyse (<i>deuxième mémoire</i>) . . .	148

LESTOQUARD (F.).	Voir Sergent (Ed.).	
LEVADITI (C.).	Voir Fournier (L.).	
LEVADITI (C.), NICOLAU (M. et M ^{me}) et MANIN (M ^{lle}). . . .	Le tellure, nouvel élément agissant cu- rativement dans la syphilis	369
LEVADITI (C.), SANCHIS-BAYAR- RI (V.) et REINIE (L.). . .	Le mécanisme des variations de la viru- lence des virus herpétiques et her- péto-encéphalitiques	1292
LÉVY-BRUHL (M.).	Recherches sur le pneumocoque III (<i>Pneumococcus mucosus</i>). Origine, ca- ractères généraux et virulence de 20 échantillons.	458
LOMRY et GILLET.	Sur l'identification des bacilles patho- gènes de l'intestin	648
MACHEBŒUF (M.).	Recherches sur le phosphore du sérum.	1036
MAGROU (J.).	Recherches anatomiques et bactériolo- giques sur le cancer des plantes. . .	785
MALVOZ et BENEDEN (van J.).	Vaccination antituberculeuse par le BCG en Belgique	274
MANIN (M ^{lle}).	Voir Levaditi (C.).	
MARIE (A.-C.).	Pouvoir pathogène du virus rabique fixe	45
MARIE (A.-C.).	Variations de la cholestérine au cours de l'infection rabique	195
MASOUROWSKI (L. P.). . . .	Voir Dwijkoff (P. P.).	
MAZE (P.).	La nutrition minérale de la cellule vi- vante et les vitamines. La nutrition minérale et la résistance naturelle des végétaux et des animaux aux ma- ladies infectieuses	948
MESNIL (F.).	Voir Ivanow (S.).	
MÉTALNIKOV (S.) et SECRE- TEVA (M ^{me}).	Phagocytose et destruction des bacilles tuberculeux	300
MONDAIN (Ch.), DOURIS (R.) et BECK (J.).	Au sujet du séro-diagnostic du cancer. Les phénomènes de précipitation . .	1097
NAKAGAWA (S.).	Voir Besredka (A.).	
NATTAN-LARRIER (L.), RAMON (G.) et GRASSET (E.). . .	L'anatoxine tétanique chez la mère et le nouveau-né	848
NATTAN-LARRIER (L.), RAMON (G.) et GRASSET (E.). . .	Contribution à l'étude du passage des antigènes et des anticorps à travers le placenta (<i>premier mémoire</i>)	862
NÈGRE (L.).	Voir Calmette (A.).	

NICOLAU	Voir Levaditi (C.).	
ORSKOV (J.)	Etude sur la morphologie du virus pneumonique.	473
PARROT (L.)	Voir Sergent (Ed.).	
PHOCAS (A.)	L'indicanémie des néphrétiques et la néphrite expérimentale par l'indol. . .	576
PLANTUREUX (E.)	Voir Sergent (Ed.).	
PONS (R.)	Existence de la mélioi-dose en Cochinchine : Etude de l'agent : <i>Bacillus mallei</i> (Whitmore, 1913); <i>Bacillus Whitmori</i> (Stanton et Fletcher, 1923) . . .	1338
RAMON (G.)	Voir Berthelot (A.).	
RAMON (G.) et DESCOMBEY (P.)	L'anatoxine tétanique et la prophylaxie du tétanos chez le cheval et les animaux domestiques	834
RAMON (G.) et GRASSET (E.) .	Recherches sur le passage des toxines, des anatoxines et des antitoxines à travers les parois du tube digestif. De l'immunité active et passive par voie digestive chez l'animal d'expérience .	868
RAMON (G.)	Voir Nattan-Larrier (L.).	
RAMON (G.) et ZOELLER (Ch.)	L'anatoxine tétanique et l'immunisation active de l'homme vis-à-vis du tétanos	803
REINIE (L.)	Voir Levaditi (C.).	
REMLINGER et BAILLY . . .	Note sur l'innocuité du BCG pour le cobaye et sur son élimination par le tube digestif après absorption par voie buccale	286
REMLINGER (P.) et BAILLY .	Contribution à l'étude du virus herpétique (souche marocaine)	1314
RICHART (A.)	Voir Guérin (C.).	
ROUGEBIEF (H.)	La vaccination antituberculeuse en Algérie (1924-1926)	282
SAIKI (Tadasu)	Prédisposition et nutrition	168
SANARELLI (G.)	Les spirochètes cœcaux	1
SANARELLI (G.)	Identité entre spirochètes et bacilles fusiformes. Les héliconèmes « Vincenti »	679
SANCHIS-BAYARRI (V.) . . .	Voir Levaditi (C.).	
SATAKE (K.)	Sur l'immunité des cobayes vis-à-vis de l'infection entérale par le bacille tuberculeux humain après administration intragastrique du BCG Calmette-Guérin.	1334
SCHMITT.	Voir Lasseur (Th.).	

SCHUURMANN (C. J.) et SCHUUR- MANN (Ten Bohkel Stui- nink)	Essais de culture pure de <i>trichomonas</i> <i>intestinalis</i>	62
SECRETEVA (M ^{me})	Voir Métalnikov (S.).	
SERGET (Ed.), DONATIEN (A.), PARROT (L.), LESTOQUARD (F.) et PLANTUREUX.	Les piroplasmoses bovines. La « fièvre de la Côte Orientale » et la theille- riose nord-africaine.	489
SERGET (Ed.), DONATIEN (A.), PARROT (L.), LESTOQUARD (F.) et PLANTUREUX (Ed.) .	Etudes expérimentales sur les piroplas- moses bovines d'Algérie (<i>deuxième</i> <i>mémoire</i>). Première partie : Observa- tions et expériences	721
—	<i>Deuxième partie</i> : Essais pratiques de vaccination contre les piroplasmoses algériennes.	1175
SMIRNOFF (P.)	Voir Koulikoff (V.).	
SOUCHARD.	Voir Bablet.	
SPERANSKY (A.)	Faits nouveaux sur la pathogénie et la prophylaxie de la rage (<i>troisième mé- moire</i>).	166
SPERANSKY (A.)	Contribution à l'étude de l'action des anticorps spécifiques dans l'organisme (<i>quatrième mémoire</i>).	1063
TAKAHASHI (M.)	Voir Imamura (A.).	
TRILLAT (J.-J.)	Recherches sur l'action bactéricide des rayons X.	583
TRUCHE (C.)	Voir Cotoni (L.).	
TURNER (W.) et DAVESNE (J.).	Rôle du B. œdématisans dans l'étiologie de l'hépatite infectieuse nécrosante (Braxy) de mouton australien.	1078
TURPIN.	Voir Weill Hallé (B.).	
TZEKHOVITZER (M.)	Etude de la vaccination antitubercu- leuse par le BCG	322
URBAIN (A.)	Voir Brocq-Rousseau.	
VAUCEL (M.)	Voir Ledentu (G.).	
VELU (H.)	Vaccination contre le charbon bacté- rien par inoculation intradermique en un temps.	615
VIALA (J.)	Les vaccinations antirabiques à l'Ins- titut Pasteur en 1926.	483
VINZENT (R.)	Spirochétose de la souris blanche et infection mixte trypano-spiroché- tique	131

WEILL-HALLÉ (B.), TURPIN (R.) et COLONI (M ^{lle})	Sur la vaccination antituberculeuse de l'enfant par le BCG	254
WILBERT (R.) et DELORME (M.)	Sur une spirochétose ictéro-hémorra- gique du chimpanzé	1139
WILENCZYK (A.)	Sur la formation d'asques dans le tri- chophyton (<i>deuxième mémoire</i>).	1351
WINOGRADSKY (S.)	<i>Revue critique</i> : Principe et microbio- logie du sol	1126
WOLLMAN (E.)	Recherches sur la bactériophagie [phé- nomène d'Hérelle] (<i>deuxième mé- moire</i>)	883
WRIGHT (A.)	A propos de la « Chimiothérapie d'Ehr- lich » et de certains principes géné- raux qui doivent être appliqués au traitement de toutes les maladies infectieuses	1243
X...	Technique des cultures de BCG	358
ZOELLER (Chr.)	De la stabilité de l'immunité antitéta- nique réalisée par l'anatoxine.	879
ZOELLER (Chr.)	Voir Ramon (G.).	

Le Gérant : G. MASSON.

